149

André MATTEI

LES ANOMALIES DE LA MATURATION TESTICULAIRE

1968

IMPRIMERIE GÉNÉRALE DE PROVENCE
16, RUE DES CONVALESCENTS - MARSEILLE

1970

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545823_0050

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE
DE MARSEILLE

LES ANOMALIES DE LA MATURATION TESTICULAIRE

THÈSE

présentée et publiquement soutenue devant la Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de Marseille

le 1er Octobre 1968

par

André MATTEI

né le 28 Juillet 1938 à Marseille

Interne des Hôpitaux
Assistant de Physiologie à la Faculté

Pour obtenir le grade de DOCTEUR EN MÉDECINE

Examinateurs de la Thèse :

MM. les Professeurs J. VAGUE — *Président*

R. SIMONIN
P. BERNARD
J. L. CODACCIONI — *Assesseurs*
M. le Docteur R. LIEUTAUD

IMPPIMERIE GÉNÉRALE DE PROVENCE
16, RUE DES CONVALESCENTS - MARSEILLE

1970

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE MARSEILLE

PERSONNEL ADMINISTRATIF

Doyen : H. GASTAUT *Assesseurs :* Ch. GREBUS et J. CHARPIN

Attaché principal, Chef des Services administratifs : P. MOUCHET

PERSONNEL ENSEIGNANT

Professeurs honoraires

MM. MONGES, ROCHE, CHAUVIN, MATTEI, de VERNEJOUL, GIRAUD, MERCIER, MARONNEAUD, VIGNOLI.

Professeurs titulaires de chaire

	MM. :
Anatomie	GRISOLI
Anatomie appliquée et chirurgie expérimentale	HENRY
Anatomie pathologie	GASTAUT
Bactériologie et virologie	BRAHIC
Biochimie médicale	LISSITZKY
Botanique et cryptogamie	PELLISSIER
Cardiologie clinique et expérimentale	JOUVE
Chimie	DUMAZERT
Chimie analytique et hydrologie	PASTOR
Chimie biologique	DERRIEN
Chimie minérale	MOURGUE
Clinique chirurgicale	CARCASSONNE
Clinique chirurgicale	LAMY
Clinique chirurgicale	LENA
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	SALMON
Clinique de chirurgie thoracique	DOR
Clinique dermatologique	HADIDA
Clinique d'endocrinologie	VAGUE
Clinique exotique	BLANC
Clinique médicale	
Clinique médicale	AUDIER
Clinique médicale thérapeutique et des maladies du sang	OLMER
Clinique des maladies infectieuses	RAYBAUD
Clinique des maladies des voies digestives et de la nutrition	MONGES H.
Clinique médicale infantile	BERNARD R.
Clinique de neurologie	BOUDOURESQUES
Clinique neuro-chirurgicale	PAILLAS
Clinique obstétricale et gynécologique	CHOSSON
Clinique ophtalmologique	JAYLE
Clinique oto-rhino-laryngologique	APPAIX
Clinique pneumo-phtisiologique	CHARPIN
Clinique psychiatrique	SUTTER
Clinique rhumatologique	RECORDIER
Clinique stomatologique	
Clinique urologique	DUCASSOU
Electroradiologie	LEGRE
Histologie et embryologie	PICARD
Histologie et embryologie	STAHL
Hygiène et médecine sociale	SAUTET
Médecine expérimentale	DONNET
Médecine légale et médecine du travail	MOSINGER
Parasitologie	RANQUE
Pathologie chirurgicale	GRANJON
Pathologie interne	MOUREN
Pharmacie chimique et toxicologie	N...
Pharmacie galénique et matière médicale	BERNARD P.

Pharmacologie pharmaceutique	N...
Physiologie	MORIN
Physiopathologie des voies respiratoires	LAVAL
Physique	DUBOULOZ
Physique médicale	ROUX
Thérapeutique	PIERI
Zoologie et microbiologie	GREBUS

Professeurs titulaires à titre personnel

MM.	BOURGEON René	Chirurgie
	FARNARIER	Ophtalmologie
	HOUEL	Chirurgie thoracique et chirurgie du cœur
	IMBERT	Chirurgie générale
	JAHIER	Obstétrique et gynécologie
	LAFFARGUE	Anatomie pathologique
	MERCIER Jacques	Pharmacodynamie et biologie humaine
	ORSINI	Pédiatrie
	PAYAN	Anatomie pathologique
	SERAFINO	Chirurgie
	TAMALET	Microbiologie
	TISSIE	Oto-rhino-laryngologie
	VIALA	Toxicologie

Professeurs sans chaire

MM. DEPIEDS, DESANTI, CRISTAU, GEVAUDAN, CORRIOL, SERMENT.

Maîtres de conférences agrégés

MM.	ACHARD	MM. DUMON	MM. MURATORE
	ARDISSON	FRANÇOIS	NICOLI
	ARNOUX A.	FOURNIER	PLASSE
	BARET	GARCIN	RAYBAUD C.
	BATTESTI	GASCARD	REYNAUD
	BERNARD P.-M.	GAUTHIER	RICHAUD
	BIMAR	GAYTE-SORBIER	RICHELME
	BOUYALA	GIRAUD F.	ROLLAND
	BUISSON	GHIGLIONE	SALAMON
	BUREAU	GRIMAUD	SARACCO
	CARCASSONNE M.	GUERINEL	SEITE
	CLAUSTRE	HUGUET	SOULAYROL
	CHEVROT	IMBERT Paul	TARANGER
	CODACCIONI	Mme JOUVE	TATOSSIAN
	COMBALBERT	MM. JULLIEN	TOGA
	COURBIER	KAPHAN	VITRY
	CREVAT	LANZA Maurice	ZWIRN
	DALMAS	LOUCHET	SARLES
	DELMONT	MONGIN	SEDAN-MIEGEMOLE
	DOR	MONTIES	

Agrégés en exercice

MM.	BERARD	MM. COMITI	MM. MONGES André
	BREMOND	GARES	REBOUD
	BRICOT	GERARD	RUF
	CARCASSONNE Y.	JEAN	SIMONIN
	CASANOVA	LACHARD	TEMIME
	COIGNET	MICHOTEY	TRIFAUD

Agrégés libres

MM.	BERTHIER	MM. DEVIN	MM. OLLIVIER
	BOURRET	FIGARELLA	OURGAUD
	CHAUVIN	GAMBARELLI	PAOLI

INTRODUCTION

On tendait à penser avant 1940 que les hypogonadismes masculins de révélation pubertaire étaient d'origine hypophysaire, les affections primitivement testiculaires étant acquises à la suite d'infections ourliennes ou gonococciques.

L'introduction de nouvelles méthodes d'investigations, dosage biologique des gonadotrophines urinaires (7) et biopsie testiculaire (3) devait permettre à KLINEFELTER, REIFENSTEIN *et* ALBRIGHT *de décrire la première forme d'hypotrophie testiculaire primitive (64 a).*

En 1948, HELLER *et* NELSON *(7) proposaient une classification des hypogonadismes masculins en hypo et hypergonadotrophiques, les premiers étant secondaires à une carence hypophysaire, les seconds étant liés à une lésion primitive du testicule ; cette distinction concernant aussi bien les formes de révélation pubertaire, que les formes acquises.*

Dans les années qui suivirent, les hypotrophies testiculaires primitives eurent "la part du lion", des préoccupations des différents auteurs : la découverte d'anomalies de la chromatine sexuelle, puis du caryotype, la mise en évidence d'atteintes du système nerveux, puis d'une pathologie extra-gonadale très riche sont tout à la fois le fruit et la justification de cet enthousiasme.

Au-delà de la distinction établie par HELLER *et* NELSON, *nous avons voulu rassembler dans un même travail 105 observations de sujets présentant tous une ANOMALIE DE LA MATURATION TESTICULAIRE.*

Une étude analytique des faits cytogénétiques, cliniques, histopathologiques et neuropsychiatriques doit nous permettre :

— *de préciser les éléments qui séparent sûrement les grands syndromes précédemment évoqués et surtout* ceux qui permettraient de les rapprocher.

— *d'en mieux connaître "les formes-frontières".*

— *enfin de situer par rapport à eux certaines affections encore difficiles à classer : cryptorchidies, arrêts de la spermatogénèse...*

— *Nous traiterons dans la première partie de la Maladie de Klinefelter et des hypotrophies testiculaires primitives.*

— *Nous aborderons ensuite le problème des impubérismes hypogonadotrophiques.*

— *Dans la troisième partie, nous essaierons de situer :*

— *Cryptorchidies,*

— *Arrêts de la spermatogénèse,*

— *Aplasies germinales.*

Nous tenterons enfin une synthèse nosographique qui ne peut être que partielle et provisoire.

Notre préoccupation des anomalies du système nerveux transparait tout au long de ce travail, qui voudrait s'inscrire dans la longue suite des travaux marseillais sur les DEGENERESCENCES NEUROGERMINALES.

PREMIERE PARTIE

HYPOTROPHIES TESTICULAIRES PRIMITIVES : MALADIE DE KLINEFELTER ET SYNDROMES KLINEFELTERIENS

KLINEFELTER, REIFENSTEIN, ALBRIGHT (64 a) ont donc décrit en 1942 la première forme d'hypotrophie testiculaire primitive, caractérisée histologiquement par une hyalinasation des parois tubulaires, une absence de spermatogénèse et une hyperplasie des cellules de Leydig, et biologiquement par une augmentation des gonadotrophines urinaires. L'hypoandrogénie est mentionnée ; de même, dans les 9 cas, une gynécomastie bilatérale qui semble aux auteurs, constante et même nécessaire au diagnostic : « syndrome caracterised by gynecomastia... ».

— La gynécomastie s'étant révélée inconstante, le syndrome décrit par KLINEFELTER perdait un de ses caractères essentiels et les séries de malades publiées s'enrichissaient d'observations sans gynécomastie.

— Une évolution inverse devait se manifester après la découverte du corpuscule chromatinien dans le noyau des cellules féminines. PLUNKETT et BARR (69) observaient que 80 % des klinefeltériens présentaient un sexe chromatinien féminin. La maladie de KLINEFELTER fut dès lors considérée comme une forme d'intersexualité et cette dénomination fut réservée aux seuls sujets qui présentaient un sexe chromatinien féminin.

Pour les autres qui, en dépit de signes anatomocliniques et biologiques similaires, présentaient un sexe chromatinien « masculin », NELSON proposa le terme de « faux ou pseudosyndrome de KLINEFELTER » (66).

L'adjonction du caryotype à nos méthodes d'investigations a permis de constater que la présence du corpuscule chromatinien correspondait à l'existence d'un chromosome x supplémentaire.

Si la formule 47, XXY, initialement retrouvée chez les klinefeltériens, demeure la plus fréquente, on rencontre aussi des surcharges gonosomiques plus complexes et des mosaïques. Sans entreprendre la justification de termes qui sont maintenant consacrés par l'usage, nous parlerons :

— de maladie de KLINEFELTER si la recherche de la chromatine sexuelle est positive ou le caryotype révélateur d'une surcharge gonosomique,

— de faux ou pseudosyndrome de KLINEFELTER ou de syndrome klinefeltérien (RABOCH) (20) si la recherche de la chromatine sexuelle est négative ou si le caryotype permet d'éliminer une surcharge gonosomique,

— le terme de « Syndrome de KLINEFELTER » ne s'appliquant qu'à un complexe anatomoclinique sans préjuger du résultat de l'étude de la

chromatine ou des chromosomes, c'est-à-dire aux deux catégories de malades.

— de rares sujets présentant un syndrome de KLINEFELTER avec atteinte gonosomique autre que la surcharge posent un problème nosologique délicat que nous tenterons d'aborder avant de clore cette première partie de notre travail.

Un autre problème demeure posé : celui de la nature du pseudo-syndrome de KLINEFELTER.

Pour tenter d'aborder ces deux questions, il faut utiliser comme références les signes cliniques, histologiques et cytogénétiques de la maladie de KLINEFELTER.

CHAPITRE I[er]

LA MALADIE DE KLINEFELTER

Les 35 malades de notre série sont âgés de 15 à 65 ans lors de leur première consultation, dont le motif est variable :

— défaut de développement pubertaire ou gynécomastie pour les adolescents,

— stérilité ou impuissance pour les adultes,

— hypotrophie testiculaire découverte systématiquement ou en milieu neuropsychiatrique.

Aucun enfant ne figure dans notre série car l'affection, cliniquement muette avant la puberté, ne peut être dépistée que par la recherche systématique du corpuscule de Barr sur frottis buccaux ou prélèvement cutané. Nous n'avons pas procédé à une telle étude, dont on sait les précieux renseignements qu'elle a fournis à Ferguson-Smith (53, 54) sur la proportion de mâles à sexe chromatinien féminin dans la population générale et en milieu neuropsychiatrique, ainsi que sur les signes histologiques prépubertaires de la maladie.

I. — CARYOTYPE ET CHROMATINE SEXUELLE

Chez 26 sujets, l'anomalie gonosomique a pu être précisée par un caryotype :

— 20 observations : 47, XXY

— 1 observation : 48, XXYY

— 5 mosaïques :

  — 3 observations : 46, XY/47, XXY

  — 1 observation : 46, XX/47, XXY

  — 1 observation : 46, XY/47, XXY/48, XXXY

La formule habituelle 47, XXY est donc largement majoritaire dans notre série (20 cas sur 26).

La chromatine sexuelle a été recherchée chez 34 de nos 35 sujets, parallèlement à l'étude des chromosomes chez les plus récents, isolément chez ceux qui ont été vus avant l'introduction du caryotype.

Le pourcentage de cellules porteuses d'un corpuscule de Barr doit être considéré :

a) égal ou supérieur à 60 % dans 16 cas sur 33 (la moitié environ), compris entre 40 et 60 % dans 11 autres cas.

Ces chiffres obtenus après coloration de Feulgen d'un fragment cutané sont nettement supérieurs à ceux de 10 à 55 % habituellement donnés par les auteurs qui recherchent le corpuscule de Barr sur frottis buccal.

b) inférieur à 40 % des cellules pour 6 sujets seulement.

— Les deux jumeaux de notre série (n^{os} 19-20) présentent tous deux 29 % de cellules chromatine +, chiffre relativement modeste et identique chez les deux frères dont la formule chromosomique est habituelle 47, XXY.

— Pour le malade n° 11, on trouve 1 % de cellules chromatine + sur la peau, 10 % par contre sur culture de fibroblastes. Caryotype 47, XXY sans mosaïque. Il faut remarquer que ce sujet possède des testicules nettement plus volumineux que la moyenne des klinefeltériens et qu'une spermatogénèse complète a pu être retrouvée dans de nombreux tubes.

Le corpuscule de Barr n'a pu être recherché au niveau des cellules de Leydig ou de Sertoli, la fixation dans le Bouin rendant aléatoire toute tentative ultérieure de coloration de Feulgen.

— Chez le malade n° 32, on ne trouve de corpuscule chromatinien dans aucune cellule, ce qui peut être expliqué par *l'existence d'une mosaïque* 46, XY/47, XXY, si l'on admet que la chromatine a été cherchée dans un clone cellulaire de structure XY. Ce sujet présente une deuxième anomalie portant celle-là sur les autosomes : satellite double sur le chromosome 21.

— Par contre, le taux de 1 % retrouvé chez le malade n° 34, ne saurait être expliqué par l'existence d'une mosaïque 46, XX/47, XXY.

De faibles pourcentages de corpuscules chromatiniens ne sont donc pas incompatibles avec une surcharge gonosomique et le diagnostic de maladie de KLINEFELTER.

C'est déjà *entamer le démembrement des « pseudo-*KLINEFELTER », dont un certain nombre, ainsi classés sur le seul résultat de la recherche du corpuscule chromatinien sont en réalité porteurs de maladies de KLINEFELTER.

II. — ETUDE CLINIQUE

1) Organes génitaux, caractères sexuels secondaires et gynécomastie

— *L'association grosse verge - petits testicules* constitue une donnée désormais trop classique pour appeler de notre part autre chose que quelques précisions.

1° Les testicules sont toujours hypotrophiques : leurs dimensions sont habituellement inférieures à 30/10 mm et leur volume régulièrement comparé à celui d'un noyau de cerise ou d'une cerise. Toutefois, des valeurs légèrement supérieures de 35/15 mm ont été retrouvées chez le malade n° 28.

2° Tous nos sujets ont une verge normale à la seule exception du malade n° 9 qui, à 22 ans, présente un pénis infantile : la taille est normale, le rapport BH/BT à 1,23 mais la pilosité est nulle. Des observations identiques ont été faites par DECOURT (48) et GILBERT-DREYFUS (48). Toutefois, nous n'observons pas à la lecture des lames de notre malade les caractères de rareté et d'atrophie leydigiennes signalés par DECOURT pour son malade n° 18.

3° C'est en fait la totalité du tractus génital dont le développement normal constraste avec l'hypotrophie testiculaire :

— le scrotum est normalement développé, plissé, pigmenté, au point qu'à une inspection rapide il masquerait l'insignifiance de ses hôtes ;

— épididymes et déférents semblent à tort hypertrophiés, palpés au contact de testicules très petits ;

— la prostate est habituellement normale.

— *La gynécomastie* donnée par KLINEFELTER comme un des critères

essentiels n'est retrouvée que chez *8 de nos 35 sujets* (1/4 des cas environ) ; bilatérale chez 6 d'entre eux, dont le plus âgé a 26 ans, unilatérale chez les deux autres, respectivement âgés de 29 et 46 ans. Dans tous les cas, une mammographie a contrôlé les données de l'examen clinique. Une simple adipomastie est mentionnée chez 3 autres sujets, présentant tous trois une obésité gynoïde.

— *L'hypotrichose* est une donnée classique mais inconstante puisque 10 de nos 34 malades offrent une toison tout à fait normale après 20 ans. Dans les autres cas :

— la pilosité pubienne apparue dans les délais habituels garde une topographie de type féminin, triangulaire à sommet inférieur (P3).

— la pilosité axillaire est moyennement fournie, le thorax reste glabre.

— la barbe et la moustache apparaissent tard, vers 25 ans, demeurent clairsemées et ne nécessitent qu'un ou deux rasages par semaine.

2) **Le squelette**

a) La taille est variable, comprise pour 32 sujets, entre 162 et 185 cm. Si, pour 7 d'entre eux, elle dépasse 180 cm, il faut remarquer, que 9 autres (1/4 des cas) sont franchement petits et n'atteignent pas 165 cm. Aucun rapport entre la taille et l'âge. *On ne saurait dire,* par conséquent, que *la taille du klinefeltérien soit supérieure à la moyenne* ou que l'achèvement de la croissance soit plus tardif.

b) La macroskélie a été recherchée par l'évaluation du rapport à la taille de la hauteur pubienne ou distance pubis-sol. Ce rapport théoriquement égal à 0,50 peut être considéré comme anormal s'il dépasse 0,52. Sur 30 sujets, 9 sont franchement macroskeles ; pour 12 autres, HP/T = 0,52.

La macroskélie retrouvée chez 1/3 de nos sujets ne saurait donc être nécessaire au diagnostic de maladie de KLINEFELTER.

c) La mesure des *distances bihumérale et bitrochantérienne* permet de calculer le rapport BH/BT qui est normalement de 1,33 chez l'homme et 1,11 chez la femme. Les chiffres sont constamment inférieurs à 1,30 mais répartis en deux groupes :

• pour 17 sujets, il n'excède pas 1,20 — franchement gynoïde par conséquent.

• pour 11 autres, il est compris entre 1,20 et 1,30.

d) *Des dysmorphies squelettiques* ont été systématiquement recherchées et fréquemment retrouvées (stégocéphalie 11 fois ; cyphoscoliose 13 fois). Mais elles sont assez souvent observées chez le sujet normal pour que soit seule significative leur association chez un même individu.

3) Rapport adipo-musculaire et indice de différenciation masculine

Trois traits habituels de la couverture adipomusculaire du klinefelterien sont :

a) la faiblesse du développement musculaire, responsable de la gracilité, voire de la maigreur des adolescents (13 de nos sujets sont maigres, dont 9 ont moins de 22 ans).

b) le développement progressif chez l'adulte du panicule adipeux qui, de prime abord, contribue à masquer la faiblesse de la musculature (nos 6 sujets obèses ont tous plus de 25 ans).

c) le caractère gynoïde de la répartition graisseuse qui peut être précisé par le calcul de l'indice de différenciation masculine (IDM).

III. — ETUDE HISTOPATHOLOGIQUE

Cette étude ne saurait être mieux introduite que par un rappel de la description initiale de KLINEFELTER, REIFENSTEIN et ALBRIGHT (64).

« Les biopsies testiculaires pratiquées chez 9 patients montrent, à des degrés variables, une lésion identique des tubes : au stade le plus avancé, ils sont totalement hyalinisés. Sur de nombreux fragments, on peut observer à l'intérieur de la hyaline, de fines granulations qui ne se colorent pas comme le collagène et dont la nature demeure obscure : elles semblent participer au processus atrophique ou dégénératif. Les lésions ne correspondent pas à la fibrose péritubulaire décrite par CHARNY et MERANZE et on ne retrouve sur aucune biopsie le signe d'un processus inflammatoire.

Les lésions les moins avancées comportent une hyalinisation partielle avec dégénérescence de la spermatogénèse. On ne retrouve en aucun cas une spermatogénèse normale.

Les cellules interstitielles sont nombreuses sur toutes les coupes et dans la plupart des cas les cellules de LEYDIG semblent de prime abord plus nombreuses que ne le laisseraient supposer l'atrophie et la rétraction des tubes séminifères. L'anatomopathologiste parle en effet d'hyperplasie des cellules de LEYDIG... On pourrait s'attendre à ce que les cellules interstitielles soient 40 fois plus nombreuses que dans le testicule normal. »

1) LA HYALINISATION DES PAROIS TUBULAIRES est d'importance variable :

— très discrète au niveau de certains tubes dont la paroi est l'objet d'une simple sclérose lamellaire.

— beaucoup plus nette en d'autres endroits : hyalinisation annulaire cernant les tubes d'une bague PAS-négative colorée en rose par l'Hématoxyline et l'éosine ou en jaune par le safran, refoulant vers le centre la vitrée PAS-positive.

— hyalinisation totale enfin au niveau d'autres tubes qui ne sont plus alors que des nodules hyalins « GHOST TUBULES » (tubes fantômes) totalement dépourvus de cellules séminales ou sertoliennes. Ces « pains à cacheter » peuvent secondairement se rétracter, apparaître à la coupe comme de fines baguettes, voire totalement disparaître au niveau des zones d'hyperplasie leydigienne. Ils peuvent aussi faire l'objet d'une colonisation secondaire par les processus fibreux ambiants (chevaux d'étoupe de SENDRAIL). Nous reviendrons ultérieurement sur la hyalinisation des parois vasculaires.

L'intensité du processus de hyalinisation (qui peut être évaluée sur la proportion de nodules hyalins) ne semble fonction ni de l'âge du sujet, ni de la complexité de la formule chromosomique.

Les trois stades de hyalinisation existent sur la plupart des coupes, en des proportions variables suivant le sujet et suivant le côté où a porté le prélèvement, ce qui laisse supposer des variations d'une zone à l'autre dans un même testicule.

2) L'ABSENCE DE SPERMATOGENESE sur les fragments biopsiques, l'AZOOSPERMIE constamment notée à la lecture du spermogramme, et la STERILITE qui en découle sont des notions classiques, mais qui appellent quelques précisions :

a) Dans la plupart des cas, ceux des tubes qui ne sont pas totalement

TABLEAU I

MALADIE DE KLINEFELTER — ETUDE CYTOGENETIQUE ET ANATOMOCLINIQUE

N°	NOMS	Age	% C. Chrom +	CARYOT.	T	HP/T	BH/BT	Pilosité	GYNEC. ou ADIP	TESTES	SP. GEN. (1)	T. à C. SERT. (2)	Scl. PAR. L	Scl. PAR. AN (3)	Scl. PAR. TOT	C.LEY (4)	Scl. T. i. T. (5)	Act. GON. U. (U.S. /2)
1	R.P., 10.556	15	70	XXY	180	0,53	1,28	P3 B0	0	27,12 D.G.	0	+	+		+++	NAP	+	+ 160
2	H.J., 8.429	17	55	XXY	174	0,52		P3 B1	0	Cerise	0	++	++	+	+	NAP		+ 40
3	P.G., 6.561	17	50	XXY	163	0,49	1,28		GYN. D.G.	N. de cerise	0	0		+	+++	NAP	+	+ 80
4	M.G., 9.880	18	65	XXY	162	0,53	1,10	P3 B0	0	18,6 D.G.	0	+	+		+++	NAP	+	+ 80
5	D.G., 12.002	20	45	XXY	176	0,53	1,20	P3 B0	0	25,10 D.G.	0	+	+		+++	NAP	+	+ 80
6	F.M., 14.305	20	27	XXY	164	0,52	1,17	P3 B0	GYN. D.G.	30,10 D.G.	D. Cytes	+++	+++	+		NAP	+	+ 80
											G. 0	+	+	+	++			
7	R.A., 16.007	20	66	XXY	178	0,51	1,26	P4 B0	0	20,8 D.G.	Cytes	+	+		+++	NAP	++	+ 5
8	A.J., 4.733	21	50		179	0,52	1,16	P3 B1	0	Cerise	0	++	++		++	ADE		+ 100
9	M.G., 4.243	22	70		167		1,23	P0 B0	0	N. de cerise	0	+			+++	ADE	+	+ 5
10	C.R., 6.692	22	68		174		1,17	P3 B0	GYN. D.G.	N. de cerise	0	+			++	ADE	++	+ 40
11	V.M., 13.935	22	1 (peau) 10 (fib)	XXY	178		1,13	P4 B1	0	30,15 D.G.	D. S.P.Z. 1/3 T.	++	+++		+	NAP		
											G. 0	++	++	+	++	ADE		+ 5
12	C.G., 6.653	25	50		178	0,51	1,14	P3 B0	GYN. D.G.	Cerise	0	0	+		+++	ADE	+++	+ 80
13	M.C., 12.605	25	76		162	0,52	1,20	P3 B0	0	28,10 D.G.	0	0			+++	NAP	+	+ 160
14	C.F., 3.809	26	40		171		1,10	P3 B0	GYN. D.G.	Cerise	0	+	+		+++	ADE	+	+ 80
15	V.J., 15.906	27	46	XXY	183	0,52	1,22	P3 B1	0	27,12 D. 32,15 G.	0	++		++	++	ADE	+	+ 40
16	R.L., 11.784	29	60	XXY	185	0,54	1,21	P4 B2	GYN. G.	20,8 D.G.	0	++		++	++	ADE	+	+ 40
17	D.G., 14.551	31	60	XXY	168	0,49	1,33	P4 B2	ADI. D.G.	30,14 D.G.								+ 5
18	I.L., 4.086	33	35		180	0,50	1,19	P3 B0	0	Cerise	0	+	+	++	+	ADE	++	+ 100
19	P.J., 15.538	33	29	XXY	163	0,51	1,18	P4 B1	0	20,8 D.G.	0	0			++++		+++	+ 160
20	P.G., 15.537	33	29	XXY	162	0,52	1,15	P4 B1	0	20,8 D.G.	0	0			++++		+++	+ 160
21	D.P.A., 8.976	42	70	XXY	169	0,54	1,22	P3 B1	0	Cerise	0	0		+	++	ADE	+	+ 80
22	B.A., 7.220	43	75	XXY	166	0,51	1,16	P3 B1	0	Cerise								+ 5
23	B.J., 8.042	43	60	XXY	179	0,50		P3 B1	0	N. de cerise	D. 0	+++	+++		+	ADE	+	
											G. 0	+	+		+++	ADE	+	+ 40
											D. 0	++	++		++		+++	
24	G.R., 7.423	46	40		163	0,50	1,24	P4 B2	GYN. G.	N. de cerise	G. 0	++	++		++	ADE	+	+ 80
25	H.A., 11.493	48	40	XXY	177	0,53	1,26	P3 B1	0	25,12 D.G.	Cytes ±	+	+	++	+	ADE	+	+ 40
26	F.J., 6.291	50	75		171	0,53	1,17	P3 B0	0	N. de cerise								
27	G.L., 8.888	50	70	XXY	185	0,53	1,23	P3 B1	0	Cerise	0	+	+	+	+	ADE	+	+ 160
28	D.M.G., 14.894	53	53	XXY	175	0,52	1,20	P4 B2	ADI. D.G.	35,15 D.G.								+ 5
29	S.F., 9.843	65		XXY	162	0,52	1,10	P3 B0	ADI. D.G.	15,10 D.G.	0	0		+	+	ADE	+	+ 40
30	L.E.,	32	65	XXYY	159	0,53		P3 B1	0	Cerise	0	0			++	ADE		+ 80
31	A.L., 5.150	22	45	XY/XXY	175	0,52	1,23	P3 B0	GYN. D.G.	22,12 D.G.	0	0			++++	ADE	+	+ 80
32	C.P., 11.194	35	0	XY/XXY	184		1,17	P4 B2	0	16,10 D.G.	0	0			++++	NAP	+	+ 80
33	C.F., 12.323	45	68	XY/XXY	181	0,52	1,23	P4 B2	0	20,10 D.G.	0	0		+	+++	ADE	+	+ 40
34	F.H., 11.825	44	1	XY/XXY	166	0,52	1,27	P4 B2	0	30,14 D.G.	Tides ±	+	+	+	++	NAP	+	+ 160
35	D.M.G. Pr P.B.	19	+++	XY/XXY/XXxY	188	0,52		P3 B0	0	Cerise								

(1) Examen Histopathologique.
— présence de cellules de la spermatogénèse.
(2) — présence de tubes à contenu purement sertolien.
(3) Sclérose de la paroi tubulaire, lamellaire, annulaire, totale.
(4) Hyperplasie lydipienne en nappe ou pseudoadénomateuse.
(5) Sclérose du tissu intertubulaire.

TABLEAU II

MALADIE DE KLINEFELTER

MANIFESTATIONS NEUROPSYCHIATRIQUES ET PATHOLOGIE EXTRAGONADALE

N°s	Profession Niveau intellectuel Très caractériels	Electroencéphalogramme	Dysmorphies path. corrélative
1	Ecole professionnelle	Normal	Oxycéphalie Genu recurvatum
2	Etudiant Mauvaise contention des affects *	Normal	
3	Apprenti maçon Débilité (Q. I : 76) *	Rythme alpha lent *	
4	Plombier Débilité (Q. I : 73) *	Normal	Stégocéphalie Hypertélorisme Cyphoscoliose Clinodactylie 5e doigt
5	Employé de bureau Labilité émotionnelle	Normal	Stégocéphalie Cubitus recurvatus
6	Carreleur	Normal	Genu recurvatum Stégocéphalie Cyphoscoliose Archibald 2e degré Genu recurvatum
7	Dessinateur Homosexualité passive *	Anomalies paroxystiques généralisées d'aspect fonctionnel	HPO pathologique
8	Peintre en bâtiment Intelligence médiocre Indifférence à l'hypogonadisme Comportement social normal	Normal	Oxycéphalie Stégocéphalie Camptodactylie
9	Maçon	Rythme alpha lent * Seuil convulsivant abaissé par la S.L.I.	Stégocéphalie Cyphose Spina bifida Clinodactylie 4e - 5e dgt D.G. Verge infantile
10	Cultivateur	Normal	Hypertélorisme Pterygium coli Vallée sternale Cyphoscoliose
11	Comptable Schizoïdie * Homosexualité Délinquance	Normal	Archibald 1er degré D.G. HPO pathologique
12	Manœuvre (pas de C.E.P.) Personnalité névrotique		Goitre diffus Scoliose
13	Maçon Débilité (Q. I : 68) * Personnalité de structure anxieuse	Normal	Clinodactylie
14	Peintre en bâtiment (pas de C.E.P.)	Rythme alpha lent * Anomalies delta et théta peu amples à la fermeture des yeux dans les régions postérieures. Dysfonction des structures de la base	Cyphose Spina bifida S 1 Taches café au lait
15	Manœuvre	Normal	Stégocéphalie Cyphoscoliose
16	Employé S.N.C.F. (pas de C.E.P.)	Comitialité clinique *	Stégocéphalie HPO pathologique Obésité androïde, vergetures, hypertension
17	Boulanger Dépression : Structure anxieuse + éléments de situation * Hyperémotivité	Normal	HPO pathologique
18	Tourneur	Comitialité clinique *	Scoliose Epicantus Asymétrie faciale et thoracique
19	Conducteur T.P.	Tracés identiques chez les deux jumeaux. Association inhabituelle de deux rythmes de fond bilatéraux et symétriques : **	HPO : normale
20	Métreur Personnalité névrotique de structure anxieuse	Rythme alpha parièto-occipital (11 C/s) Rythme théta centropariéto-occipital (6 C/s) Tracés anormaux mais non significatifs	HPO : normale
21	Magasinier Agressivité	Normal	Cubitus recurvatus D.G. Genu recurvatum D.G.
22	Manœuvre	Rythme alpha lent Normal par ailleurs *	Hypopituitarisme d'apparition tardive Angiome plan médio-frontal
23	Peintre en bâtiment (Q. I : 93)	Comitialité généralisée photosensible *	
24	Employé S.N.C.F.	Comitialité photosensible *	
25	Manœuvre	Seuil convulsivant abaissé * (décharges de polypointes ondes au 3eml de Cardiazol)	Stégocéphalie Dolichocéphalie Cyphose
26	Cantonnier	Rythme alpha lent *	Stégocéphalie Cyphoscoliose
27	Employé de bureau (pas de C.E.P.)	Seuil convulsivant abaissé * Rythme alpha lent	Genu recurvatum - Valgum Stégocéphalie Collagénose type kussmaul Dysproteinémie
28	Employé S.N.C.F.	Normal	HPO pathologique Genu Valgum Pieds plats
29	Plombier	Normal	Hypertélorisme Camptodactylie D. Archibald D. Cyphoscoliose
30	Electricien Débilité * Apragmatisme sexuel : indifférence. Un frère interné	Rythme alpha lent *	Tuberculose
31	Sans profession Oligophrénie (Q. I : 51) *	Normal	Cyphoscoliose
32	Agriculteur Activité professionnelle normale	Normal	Orchite ourlienne à 17 ans
33	Forgeron Oligophrénie (Q. I : 42) *	Normal	Oxycéphalie Diabète gras Artériopathie
34	Navigateur	Labilité cérébrale importante à l'hyperpnée *	
35	Oligophrénie *	Comitialité *	Microcéphalie Stégocéphalie Cyphoscoliose

hyalinisés mais qui présentent un simple épaississement de leur paroi (sclérose lamellaire ou hyalinisation annulaire) sont dépourvus de cellules germinales et ont un « *contenu purement sertolien* » (DUPREZ, 52), terme qui nous semble préférable à celui de « régression sertolienne » couramment utilisé par les auteurs de langue française mais qui peut prêter à confusion puisque justement les cellules de SERTOLI sont les seules à n'avoir pas régressé ; dans la plupart des cas la coloration de FEULGEN met en évidence la présence du corpuscule de BARR dans leurs noyaux. Le diamètre de ces tubes est nettement inférieur au diamètre tubulaire moyen de l'adulte normal.

Ces tubes à contenu purement sertolien sont couramment observés au sein d'un îlot de cellules de LEYDIG hyperplasiques « comme si cette adénomatose servait de rempart à ces tubes qui continuent à avoir une physiologie relativement acceptable » (DUPREZ, 52).

b) Sur de rares coupes, on peut observer dans de rares tubes une *ébauche de spermatogénèse* ne dépassant guère toutefois le stade de spermatocyte. Ce fait que nous avons noté chez 4 de nos malades est rapporté par de nombreux auteurs dont KLINEFELTER lui-même. Pour NIERMANN (67), la spermatogénèse ne saurait dépasser le stade de spermatocyte.

c) *Une spermatogénèse complète* aboutissant à la formation de spermatozoïdes dans 1/3 des tubes peut être observée chez notre malade n° 11, dont le spermogramme montre pourtant une azoospermie ; le testicule gauche offre, quant à lui, l'aspect habituel de tubes hyalinisés dépourvus de cellules séminales. STEINBERGER (73) a fait des constatations analogues.

Deux auteurs ont réalisé l'observation inverse : on retrouve au spermogramme d'un malade de FUTTERWEIT (56) 600.000 spermatozoïdes/ml alors qu'à la biopsie testiculaire la spermatogénèse ne dépasse pas le stade de spermatocyte. FERGUSON-SMITH (53) retrouve la même oligospermie extrême chez plusieurs malades alors que la biopsie testiculaire montre un arrêt de la spermatogénèse au stade spermatocyte. L'étude de BUNGE (44) fournit une explication logique de ces faits : ayant réalisé une orchidectomie chez 3 klinefeltériens, cet auteur retrouve sur chacun des testicules des zones de spermatogénèse complète qui donc ne sont pas habituellement appréhendées par les prélèvements biopsiques mais qui, pouvant exister dans n'importe quel testicule de klinefeltérien, permettent d'expliquer nos propres constatations et, dans certains cas, la présence de quelques spermatozoïdes dans le sperme.

Ainsi :

— La présence d'une *dysgonosomie n'est pas incompatible* avec l'existence en certains tubes d'une *spermatogénèse complète.*

— Le parallélisme n'est pas rigoureux entre les données du spermogramme et celles de la biopsie testiculaire.

d) Quatre cas de *fertilité* ont même été publiés à ce jour respectivement par Warburg (79), Kaplan (63), Froland et Ulrich, Overzier (68).

e) *Le mécanisme de cette « aspermatogénèse »* demeure controversé :

— Ferguson-Smith (54) et Grumbach (60) ont bien montré qu'avant même la puberté et la hyalinisation des parois tubulaires qui marque son éclosion, le testicule de l'enfant klinefeltérien est caractérisé par une diminution très importante du stock des spermatogonies. Cet appauvrissement peut être une conséquence directe de la dysgonosomie ou bien alors provoqué par une sécrétion leydigienne pathologique au cours de la vie intra-utérine.

— De La Balze (51) estime par contre que l'anomalie génétique existerait à l'état potentiel dans les testicules jusqu'à la poussée pubérale. A partir de ce moment, c'est une anomalie du fonctionnement des fibroblastes qui provoquerait les lésions de la paroi tubulaire et, par la suite, la destruction de l'épithélium germinal.

Pour séduisante que soit cette théorie, on ne saurait mésestimer les faits apportés par Ferguson-Smith et Grumbach et faire de l'absence de spermatogénèse une simple destruction pubertaire de l'épithélium séminal.

3) Concernant l'HYPERPLASIE DES CELLULES DE LEYDIG quelques faits doivent être rappelés :

a) Cette hyperplasie est constante, retrouvée sur toutes les coupes, signalée par tous les auteurs.

b) Elle peut revêtir deux aspects :

— infiltration diffuse, en nappe, entre des tubes plus ou moins hyalinisés.

— ou amas adénomateux au sein desquels on peut observer quelques tubes à contenu purement sertolien ou parfois un nodule hyalin en voie

de régression. Ces deux aspects se trouvent associés sur la plupart des coupes. Il semble toutefois que les îlots adénomateux se constituent plutôt au cours de la phase post-pubertaire tardive, probablement du fait de la rétraction et de l'organisation secondaire du tissu ambiant.

Sur certaines coupes on peut observer des coulées de cellules fibrocytiques au noyau ovalaire foncé, juxtant les cellules de LEYDIG précédemment décrites. La signification de ces éléments est discutée : ils ne seraient pas sans relation avec la formation de cellules de LEYDIG ou au contraire leur dédifférenciation.

c) Si l'augmentation du nombre de ces cellules n'est pas certaine et pourrait être relative, fonction de la rétraction et de la disparition des tubes ambiants, *l'augmentation de leur volume* est évidente.

d) Des anomalies morphologiqnes que nous n'avons pas étudiées sont une donnée maintenant classique.

— Absence de cristaux de Reinke.

— Présence de granules PAS +.

e) Une insuffisance fonctionnelle est aussi certaine et contraste avec les apparences florides du parenchyme leydigien, les signes en sont :

— L'hypoandrisme fréquent des malades, corrigé par l'hormonothérapie substitutive,

— L'abaissement habituel du taux des 17 CS urinaires, effondré par la dexaméthazone ; la chromatographie montre du reste la présence quasi-exclusive des fractions d'origine cortico-surrénalienne,

— L'abaissement des taux plasmatiques et urinaires de la testostérone et de son taux de production.

Les méthodes histo-chimiques et histo-enzymatiques permettront certainement de préciser le déficit de l'androgénosécrétion klinefeltérienne.

4) Au niveau du TISSU INTERTUBULAIRE, deux autres phénomènes peuvent être observés :

a) LA HYALINISATION DES PAROIS VASCULAIRES est constante. FLORENTIN (55) et DUPREZ ont montré la juxtaposition :

— d'une hyaline vasculaire des tuniques moyenne et intimale intensément PAS-positive,

— et d'un manchon collagène péri-vasculaire PAS-négatif, souvent dense et d'aspect hyalin qui peut être morphologiquement très proche des étoupes péritubulaires.

b) UN PROCESSUS DE SCLEROSE de densité variable se développe secondairement, voire tardivement aux dépens du conjonctif intertubulaire colonisant ensuite les nodules hyalins ; nous l'avons observé avec une particulière intensité chez les sujets n^{os} 12, 19, 20, 24.

De cette étude histopathologique, nous retiendrons les éléments suivants :

a) le processus de hyalinisation :
- commence dès la puberté,
- s'étend d'emblée aux parois tubulaires et vasculaires,
- prend néanmoins des aspects très divers, selon le lieu du prélèvement plus que selon l'âge du sujet.

b) la présence d'une spermatogénèse dans certaines zones n'est pas exceptionnelle malgré la surcharge gonosomique.

c) l'atteinte chromosomique se manifeste aussi au niveau des cellules de Leydig, hyperplasiques mais hypofonctionnelles.

IV. — ETUDE NEUROPSYCHIATRIQUE

Les manifestations neuropsychiatriques de la maladie de KLINEFELTER sont d'autant mieux connues que de nombreux malades ont été recrutés dans des asiles. On sait d'autre part que depuis de nombreuses années l'Ecole marseillaise s'est attachée à la recherche de troubles neuropsychiatriques chez les sujets atteints d'hypogonadisme, comme du reste à la mise en évidence de lésions gonadales chez les malades de neuropsychiatrie. Le terme de *dégénérescence neurogerminale* proposé en 1960 par notre maître Jean VAGUE permet de regrouper des affections qui associent une maladie dégénérative du système nerveux central à des lésions gonadales dont la conséquence est la stérilité.

1) **Aucune atteinte nerveuse centrale systématisée** n'est retrouvée dans notre série. Les observations rapportées dans la littérature sont exceptionnelles :

— trois cas d'association à une dystrophie musculaire myotonique (GRUMBACH et BARR) (65), DRUCKER (90), TETER (75),

— deux cas d'association à une dégénération spino-cérébelleuse : Hecht et Ruskin (143), Indemini et Aman (144).

2) Niveau intellectuel

a) *l'abaissement du niveau intellectuel* des klinefeltériens est signalé par la plupart des auteurs (80).

Parmi les 29 sujets de notre série qui ne sont ni oligophrènes ni débiles, nous trouvons 19 ouvriers ou employés de bureau, un technicien et un seul étudiant.

b) *la fréquence de l'oligophrénie et de la débilité mentale* chez les klinefeltériens est de même une donnée classique, chiffrée par différents auteurs :

— Klinefelter, 1 sur 9 (64).
— Pasqualini, 11 sur 21 (68 c).
— Raboch, 12 sur 47 (20).
— Gilbert-Dreyfus, 12 sur 48 (58).

Ces chiffres pouvant du reste se trouver gonflés du fait de dépistages systématiques dans les asiles.

Ellenbogen (52 b) retient une corrélation entre la sévérité de la débilité mentale et l'importance de la surcharge gonosomique.

Nos deux malades porteurs d'une surcharge majeure sont effectivement un oligophrène (n° 35) et un débile mental (n° 30, caryotype 48, XXYY), de 46 ans, plus jeune que sa mère, dernier né d'une famille de 14 enfants dont le 13e, que nous n'avons pas pu examiner, est interné.

c) Inversement, *la proportion de klinefeltériens parmi les oligophrènes et débiles mentaux* est très nettement supérieure à celle que l'on retrouve dans la population générale.

Des travaux de Barr (42), Prader (68 c), Stewart (74), Moore (64 c), Mosier (64 d), Israelson et Taylor (61 c), Mac Lean (64 b), Hamerton (61 b), de La Chapelle (51 b), il ressort que la fréquence de la maladie de Klinefelter qui est nettement inférieure à 3 ‰ dans l'ensemble de la population passe à 8,50 ‰ environ en milieu psychiatrique. Bien que ce chiffre ne soit pas très élevé, on peut estimer qu'il

y a trois fois plus de klinefeltériens parmi les oligophrènes et les débiles mentaux que dans la population générale.

Ainsi 7 de nos 35 malades sont oligophrènes, le niveau intellectuel des autres est bas, deux sujets seulement émergent, un étudiant et un technicien.

3) Les troubles caractériels majeurs

sont aussi d'observation classique, sinon fréquente dans cette maladie.

— 3 des 21 malades de DECOURT (47) ont dû faire un séjour psychiatrique.

— 3 des 21 malades de GILBERT-DREYFUS (58) présentent des troubles psychotiques et ont dû être internés. Des troubles du comportement sont signalés chez les autres, indépendamment de la déficience intellectuelle : « inhibition, timidité, sentiment d'infériorité, hantise de l'échec ».

— ZUPPINGER (80) conclut à des vies malheureuses chez la plupart, 2/3 des malades ayant fait l'expérience de mésaventures diverses : divorce, alcoolisme, chômage, internement en milieu psychiatrique ou détention.

Dans notre série, quatre diagnostics psychiatriques doivent être retenus :

— homosexualité passive (obs. 7),
— mauvaise contention des affects (obs. 2),
— schizoïdie, homosexualité exclusive, délinquance (obs. 11),
— syndrome dépressif grave, personnalité de structure anxieuse, hyperémotivité (obs. 17).

4) Les troubles électroencéphalographiques

a) *La fréquence de la comitialité* dans la maladie de KLINEFELTER est signalée par :

PRADER (85) (2 sur 8), DUMERMUTH (82) (2 sur 14), RHODE (1 sur 8), GILBERT-DREYFUS (58) (2 sur 14).

b) *D'autres anomalies* qui ne sont ni « univoques, ni très marquées

ni très caractéristiques » (GILBERT-DREYFUS) sont également signalées par PRADER et DUMERMUTH.

16 des 34 électroencéphalogrammes que nous avons systématiquement pratiqués ont révélé des altérations :

— 8 comitialités :

  — 3 comitialités cliniques,

  — 5 comitialités électriques déclenchées par la SLI ou par le faibles doses de Cardiazol ; le malade n° 35 associe oligophrénie et comitialité.

— 8 altérations diverses :

  — rythme alpha lent isolé chez 4 malades (2, 22, 26, 30),

  — rythme alpha lent associé à des anomalies delta et théta chez 3 sujets (14, 19, 20) dont les deux jumeaux, qui présentent des anomalies identiques,

  — rythme alpha lent associé à un abaissement du seuil convulsivant chez deux malades (9, 27),

  — labilité importante à l'hyperpnée pour le malade n° 34.

HAMBERT (84) pense que l'anomalie chromosomique est responsable des anomalies électroencéphalographiques observées, notamment du rythme alpha lent.

c) Inversement, HAMBERT (83) et TAKEI (86) ont recherché les anomalies caryotypiques chez les comitiaux. Ils en ont trouvé respectivement 4 sur 512 et une sur 341, ce qui fait 5 klinefeltériens sur 853 épileptiques, soit une proportion de 6 ‰, très largement supérieure à celle que l'on note dans la population générale et voisine de celle qui est retrouvée parmi les débiles mentaux.

DANS LA GENESE DES ANOMALIES NEUROPSYCHIATRIQUES de la maladie de KLINEFELTER *trois facteurs peuvent être invoqués :*

— un élément purement réactionnel à la conscience que le malade aurait de son hypogonadisme : il semble en fait que ces sujets soient souvent indifférents au malheur qui frappe leurs gonades !

— un défaut d'imprégnation des cellules nerveuses par la testostérone. Mais dans les impubérismes hypogonadotrophiques, l'hypoandrogénie

est plus sévère encore et les désordres neuropsychiatriques sont moins fréquents et moins graves.

— Une anomalie constitutionnelle enfin, probablement liée à l'altération chromosomique.

Ce dernier facteur semble le plus important, le désordre chromosomique aurait une double conséquence nerveuse et gonadale, faisant de ces affections le type même des dégénérescences neuro-germinales.

Au total, *24 de nos 35 sujets (les 2/3 environ)* présentent un trouble neurologique ou psychiatrique majeur permettant de les inclure parmi les *dégénérescences neuro-germinales.*

CHAPITRE II

LES PSEUDO-SYNDROMES DE KLINEFELTER

Le terme de faux ou pseudo-syndrome de KLINEFELTER s'applique donc à des sujets qui présentent l'hypotrophie testiculaire primitive caractéristique de la maladie de KLINEFELTER sans en porter le stigmate chromatinien. Malgré les critiques de nombreux auteurs dont RABOCH (20) qui préfère le terme de Syndrome klinefeltérien, cette dénomination demeure commode pour rassembler des observations certainement très disparates, mais que l'état actuel des connaissances ne nous permet pas encore de classer avec précision.

Dans ce cadre provisoire peuvent entrer 14 de nos malades âgés de 15 à 35 ans.

Si la recherche du corpuscule chromatinien sur biopsie de peau est négative dans tous les cas, le caryotype n'a été étudié que trois fois : les malades les plus anciens ont été explorés avant l'introduction de la méthode ; d'autres, examinés plus récemment, ont été dispensés de cette étude sur la simple notion de l'absence du corpuscule de BARR. C'est là une des lacunes de notre travail et de nombreuses études antérieures. *Sexe chromatinien normal n'est pas synonyme de formule chromosomique normale ; de l'absence du corpuscule chromatinien, on ne saurait inférer à la normalité du caryogramme.*

La proportion de pseudo-syndromes de KLINEFELTER par rapport à la totalité des syndromes de KLINEFELTER est :

— de 14 sur 51 dans notre série,
— de 9 sur 27 dans celle de GRUMBACH et BARR (60).
— de 13 sur 62 dans celle de NELSON (66).
— FERGUSON-SMITH (53), par contre, l'estime à 60 %.

I. — DONNEES CLINIQUES

1) Organes génitaux et différenciation sexuelle

• L'hypotrophie testiculaire, sévère chez 10 sujets, est plus discrète chez les 4 autres.

• La verge est normale dans tous les cas ; un hypospadias balanique est signalé pour le malade n° 40.

• La pilosité est normalement fournie chez 5 des 9 malades qui ont dépassé 20 ans.

• Il n'y a pas de gynécomastie.

2) Le squelette

• La taille est normale, comprise pour la plupart des sujets entre 172 et 180 cm.

• 3 sont macroskèles.

• le rapport BH/BT est 3 fois inférieur à 1,21.

Des polydystrophies sont retrouvées chez 4 sujets.

II. — CARACTERES HISTOPATHOLOGIQUES

Les quatre signes précédemment décrits sont retrouvés ici :

— hyalinisation des parois tubulaires et vasculaires allant du simple épaississement lamellaire à la hyalinisation totale,

— absence habituelle de spermatogénèse avec préservation dans certains tubes du contenu sertolien,

— hyperplasie des cellules de LEYDIG.

Toutefois, trois notions se dégagent de la lecture comparative des coupes :

1° On observe moins de tubes totalement hyalinisés et davantage de tubes à contenu purement sertolien.

2° Des cellules de la spermatogénèse sont retrouvées chez 5 malades aboutissant dans deux cas à la formation de spermatozoïdes.

TABLEAU III (*)

PSEUDO-SYNDROMES DE KLINEFELTER — ETUDE CYTOGENETIQUE ET ANATOMOCLINIQUE

N°	NOMS		Age	% C. Chrom +	CARYOT.	T	HP/T	BH/BT	Pilosité	GYNEC. ou ADIP	TESTES	SP. GEN	T. à C SERT	Scl. PAR. L	Scl. PAR. AN	Scl. PAR. TOT	C. LEY	T. à T Scl.	Act. GON. U
36	P.A.	5.718	15	1		172	0,54	1,11	P2 B0	0	N. de cerise D.G.	0	++	± ±	±	± ±	NAP	+	+ 80
37	R.G.	7.272	18	0		178	0,54	1,28	P3 B0	0	N. de cerise D.G.	0	+		++	+++	NAP	++	+ 80
38	C.D.	6.755	19	6		175		1,10	P3 B0	ADI. D.G.	Cerise D.G.	0	+	++		+	ADE	+++	+ 80
39	C.M.	5.621	22	1		179	0,51	1,16	P3 B1	0	Cerise D.G.	0	+		++	+++	ADE	+	+ 40
40	S.G.	7.560	26	1		177		1,22	P4 B2	0	Cerise D.G.	S.P.Z. (1 T/2)	+	+	++	+	NAP	+	+ 160
41	L.R.	6.806	33	2		176	0,53	1,23	P3 B0	0	N. de cerise D.G.	0				+	ADE	+	+ 80
42	E.M.R.	9.065	34	1	XY	175	0,52	1,29	P3 B1	0	Cerise D.G.	0		+	++	+	ADE	+	+ 80
43	P.G.	C.S.	35	1	XY	162	0,50	1,34	P4 B2	0	N. de cerise D.G.	Cytes ±	++	++		++	NAP		+ 150
44	B.K.	12.156	30	1		174	0,50	1,21	P3 B1	0	40,17 D.G.	Gonies (1 T/4)	±		+++	+	NAP	++	+ 80
45	C.C.	13.224	31	1	XY	180		1,21	P4 B3	0	34,15 D. 28,15 G.	Cytes +	+++	++	++	+	NAP	++	+ 80
46	T.D.	11.698	35	1		176			P4 B1	0	36,20 D.G.	Cytes + S.P.Z. ±	+	+	++	+	NAP		+ 80
47	H.L.	17.173	40	1	XY	172	0,52	1,14	P4 B2	0	35,15 D.G.	Cytes +		+	++	++	NAP	+	+ 80
48	C.S.	17.231	18	1	XY Sat. Doub Chr. D	172	0,50	1,33	P4 B2	0	N. de cerise D.G.	Cytes +	+	+	++	++	NAP		+ 80
49	C.J.C.	17.220	16	1	XY Sat. Doub Chr. D	162	0,50	1,33	P4 B2	0	N. de cerise D.G.	Cytes +	+	+	++	++	NAP		+ 80

(*) § légende tableau I.

3° L'hyperplasie leydigienne est plus souvent en nappe que de type adénomateux.

Des constatations analogues ont été faites par NELSON (66), FERGUSON-SMITH (53) et RABOCH (20) qui ont montré en outre que le diamètre tubulaire était supérieur, l'espacement des tubes plus régulier.

Pour GILBERT-DREYFUS, « entre vrais et faux klinefelter, il ne s'agit que de nuances ».

Il nous semble nécessaire d'établir une distinction entre *l'impression d'ensemble* retirée de la lecture des lames — *elle permet de conclure à des lésions moins sévères chez les « pseudo-Klinefelter » — et la difficulté de poser le diagnostic* de vrai ou faux syndrome de KLINEFELTER sur le seul examen histopathologique.

Sans étude de la chromatine sexuelle et du caryotype, le *diagnostic « individuel » est impossible. Il ne saurait s'agir que de présomptions ;* la maladie de KLINEFELTER offre, nous l'avons vu, une gamme d'aspects suffisamment large pour qu'aucune image de pseudo-Klinefelter n'y dépare. Comme le fait remarquer RIVIÈRE (70), « avant la découverte du sexe chromatinien, on n'avait pas différencié les aspects anatomo-pathologiques ».

Nous-mêmes n'avions pu avoir, pour quatre observations, ni recherche de la chromatine sexuelle, ni étude du caryotype. N'ayant pas pu, sur les seules données anatomocliniques, les ranger avec certitude dans l'une ou l'autre catégorie, nous avons dû les éliminer de notre étude.

III. — ETUDE NEUROPSYCHIATRIQUE

Les deux frères diabétiques (48-49) (§ 131) que nous présentons souffrent tous deux d'hypoacousie d'origine centrale et d'atrophie optique familiale avec perte de la vision des couleurs.

Deux sujets sont débiles mentaux, tandis que le niveau intellectuel de l'ensemble est moyen.

On n'observe pas de troubles caractériels majeurs.

Aucun cas de comitialité.

Chez deux malades (38, 42), des bouffées d'ondes lentes traduisent une souffrance des structures de la base.

RABOCH (20) « a l'impression que dans ces cas les processus étiopathogènes conduisant à la dégénérescence tubulaire sclérosante ne dérangent pas en même temps le système nerveux comme c'est le cas dans le vrai syndrome de KLINEFELTER qui a une origine génique ».

EN RESUME

1) L'hypotrophie testiculaire, l'hypergonadotrophinurie et les critères histologiques que NELSON et HELLER (65) (1945) avaient retenus du syndrome décrit 3 ans plus tôt par KLINEFELTER, constituent le dénominateur commun entre vrais et faux syndromes de KLINEFELTER.

2) La recherche du sexe chromatinien et, nous y reviendrons, l'étude du caryotype permettent seuls de distinguer « vrais » et « faux » syndromes de KLINEFELTER.

3) Une fois porté le diagnostic sur l'absence de corpuscule chromatinien et l'étude du caryotype, les anomalies présentées par la plupart des pseudo-KLINEFELTER semblent moins graves, les lésions histologiques moins sévères, les troubles neuropsychiatriques moins sérieux et moins fréquents. RABOCH pense même que « les lésions portent sur les seules fonctions gonadiques et qu'elles n'ont ni la profondeur ni la multiplicité du vrai syndrome de KLINEFELTER » .

4) Les « pseudo-KLINEFELTER » semblent constituer un groupe disparate. Les troubles de la spermatogénèse apparaissent isolés chez certains sujets, associés à une anomalie chromosomique ou à un tableau de polymalformations ou de DEGENERESCENCE NEUROGERMINALE chez les autres, peut-être compatibles avec une lésion acquise chez les premiers, très évocateurs d'une anomalie génique chez les seconds.

Les HYPOTHESES FORMULEES SUR LA NATURE DU PSEUDO-SYNDROME DE KLINEFELTER ne sauraient donc s'exclure pour le moment mais se compléter et préparer le démembrement futur de ce syndrome « fourre-tout ».

I. - En faveur de FORMES ACQUISES, on pourrait considérer la similitude entre les signes histologiques du pseudo-syndrome de KLINEFELTER et les lésions observées dans la *maladie de Steinert* (*Dystrophie musculaire myotonique*). A leur stade ultime, ces lésions sont dans 80 % des cas semblables à celles des pseudosyndromes de KLINEFELTER (atrophie testiculaire, hyalinisation tubulaire, disparition de la spermatogénèse,

TABLEAU IV

PSEUDO-SYNDROMES DE KLINEFELTER

MANIFESTATIONS NEUROPSYCHIATRIQUES ET PATHOLOGIE EXTRAGONADALE

N°s	Profession Niveau intellectuel Tr. caractériels	Electroencéphalogramme	Dysmorphies Path. corrélative
36	Boulanger Débilité	Normal	Prognathisme Hypertélorisme Camptodactylie D.G.
37	Ouvrier Q.I : 119	Normal	Camptodactylie D.G. Lentiginose centro-faciale
38	Lycéen (mauvaise scolarité)	Ondes lentes postérieures * Bouffées delta Dysfonction discrète des structures de la base	Stégocéphalie
39	Agriculteur Dépression névrotique réactionnelle	Normal	
40	Pharmacien	Normal	Oreillons à 14 ans sans orchite signalée
41	Employé S.N.C.F. Débilité (Q.I : 77) Troubles du comportement non précisés	Normal	
42	Maçon	Ondes delta paroxystiques * Dysfonction des structures de la base	Genu varum
43	Employé	—	HPO pathologique
44	Harki	Normal	Stégocéphalie Scoliose
45	Expert FAO	—	
46	Employé P.T.T.	Normal	Stégocéphalie Archibald D. Genu recurvatum
47	Artisan	Normal St. CARD non pratiquée	Cyphoscoliose
48	Lycéen Atrophie optique D.G.	Normal	Diabète insulino-dépendant
49	Lycéen Atrophie optique D.G. Cécité Surdité neurogène	Normal	Diabète insulino-dépendant

*) Anomalie neuropsychiatrique ou électroencéphalographique.

TABLEAU IV *bis*

TABLEAU RECAPITULATIF DES SIGNES ANATOMOCLINIQUES DE LA MALADIE DE KLINEFELTER ET DES SYNDROMES KLINEFELTERIENS

	Maladie de KLINEFELTER 35	Ps. Syndrome de KLINEFELTER 14	Dysgonosomie sans surcharge 2
CARYOTYPE	26	6	2
47,XXY	20		
48,XXYY	1		
Mosaïques	5		
Dysgonosomie sans surcharge			2
46,XY		4	
46,XY, lésions autosomiques		2	
CHROMATINE SEXUELLE	33	14	2
$\leq$ 10 %	3	14	
10 à 40 %	3		
$\geq$ 40 %	27		
CLINIQUE Testicules $>$ 30,15 mm	1	4	0
Gynécomastie	8	0	0
Hypotrichose après 20 ans	21/30	4/9	0
Macroskélie (HP/T $>$ 0,52)	9/30	3/12	
BH/BT $\leq$ 1,20	17/31	4	1
Taille $\geq$ 180	8	1	0
$\leq$ 165	9	2	2
Polydystrophies	13	4	1
HISTOLOGIE	30	14	2
C. LEYDIG ADE.	18	4	0
NAP.	11	10	1
C. SERTOLI seules	14	5	
Spermatocytes	4	6	
Spermatozoïdes	1	2	
ACTIVITE GONADOTROPE URINAIRE $\leq$ 25. U.S.	6	0	0
NEURO-PSYCHIATRIE			
Debilité	7	2	1
Troubles caractériels	4	0	
Comitialité	8	0	0
Autres altérations EEG	8	2	0
Total	24	4	1

hyperplasie en nappe des cellules de LEYDIG). On sait aussi qu'elles sont acquises puisque précédées d'une longue période de fertilité.

Cet argument est en fait discutable car si les lésions testiculaires de la maladdie de Steinert ne se manifestent que tardivement, empêchant de considérer cette affection comme une anomalie de la maturation testiculaire, la dystrophie musculaire est en fait une maladie congénitale et constitue une forme de dégénérescence neurogerminale. On a du reste rapporté trois cas d'association à une maladie de KLINEFELTER (60, 90, 75).

Il ne semble pas non plus que certains pseudo-KLINEFELTER soient en fait des *séquelles d'orchites méconnues :* la ressemblance des aspects histologiques n'est que lointaine (hyalinisation et destruction de la spermatogénèse très variable d'un point à l'autre de la coupe, aspect bigarré absence d'hyperplasie du tissu leydigien).

Aucun argument enfin ne permet de penser que les lésions testiculaires puissent être la conséquence d'une *embryopathie* ou d'une *fœtopathie.*

II. - L'ORIGINE GENIQUE est probable dans d'autres formes :

— association à des *polymalformations* SQUELETTIQUES ou CUTANEES ou à des *affections dégénératives du SYSTEME NERVEUX CENTRAL* (le diagnostic de dégénérescence neurogerminale peut être porté pour 4 de nos 14 malades).

— découverte d'une *ANOMALIE AUTOSOMIQUE* (obs. 48, 49).

— on ne peut, par contre, utiliser sans réserve les *cas familiaux* rapportés par BRADBURY et col. (43) et ailleurs par INDEMINI et AMMAN (144). Ces deux publications sont superposables et concernent chacune deux frères présentant un Syndrome de KLINEFELTER, l'un à chromatine sexuelle positive, l'autre à chromatine sexuelle négative. Les deux malades d'INDEMINI souffrent en outre de dégénération spinocérébelleuse. Faute d'étude chromosomique, on peut en effet penser qu'il s'agit de mosaïques, le sujet à la chromatine négative présentant une maladie de KLINEFELTER dont la polygonosomie n'apparaît pas à l'étude de la chromatine, ce qui contribue au démembrement du faux syndrome de KLINEFELTER.

DECOURT et GUINET (49) estiment que « de toute manière la constatation d'un caryotype masculin normal n'exclut pas absolument la possibilité d'une origine génique du syndrome et qu'il est possible que les techniques actuelles laissent encore méconnaître certaines aberrations qui seraient limitées à un segment assez court d'un chromosome ».

CHAPITRE III

FORMES FRONTIERES entre VRAIS et FAUX SYNDROMES de KLINEFELTER

Deux observations personnelles nous semblent à la frontière de la maladie de KLINEFELTER puisque les sujets en présentent les signes anatomocliniques alors que l'étude du caryotype révèle une anomalie gonosomique sans surcharge.

OBS. n° 50. — G.M. HH 7786, 42 ans, est régulièrement suivi à la consultation de la S.N.C.F. pour une obésité androïde (taille : 163 cm ; poids : 78 kg). L'hypotrophie testiculaire bilatérale est une découverte d'examen systématique : la verge et le scrotum sont normaux, la pilosité est peu fournie mais de type masculin. Il n'y a pas de gynécomastie. Les dystrophies sont multiples : cyphoscoliose, polyadénomatose sébacée et nombreux molluscum.

Le niveau intellectuel est bas, à la limite de la débilité. Le comportement sexuel est très perturbé (dysérection ; éjaculation *ante portas*). Le malade est célibataire.

La biopsie testiculaire révèle un aspect klinefeltérien avec toutefois une sclérose interstitielle intense.

Azoospermie : FSH + 40 U.S./L.

Le caryotype révèle une mosaïque avec anomalie de l'Y : 46, XY/46, Xy (isochromosome pour les bras courts de Y).

Les caractères anatomo-cliniques ci-dessus rapportés permettent de porter le diagnostic de syndrome de KLINEFELTER. Ce sujet présente en outre une débilité mentale et des polydystrophies squelettiques et cutanées.

OBS. n° 51. — R.G. HH 15.492, 58 ans, plombier, est adressé au Professeur J.-L. Codaccioni pour un adénome toxique du lobe gauche du corps thyroïde. plongeant dans le thorax ; les signes d'hyperthyroïdie sont discrets et confirmés par l'exploration biologique. L'hypotrophie testiculaire bilatérale est une découverte d'examen ; le comportement sexuel est normal et le sujet ne s'est jamais préoccupé de la stérilité du couple. La verge et le scrotum sont normaux ; la pilosité est peu fournie, de type masculin, il n'y a pas de gynécomastie. La taille est petite (151 cm), le rapport BH/BT abaissé à 1,20.

A la biopsie testiculaire : tubes totalement hyalinisés. Hyperplasie en nappe des cellules de Leydig.

La même constitution chromosomique 45, XO/46, XY est retrouvée sur cultures de sang et de fibroblastes.

DISCUSSION

1) Bien que ces sujets ne présentent pas tous les caractères du « Klinefelter de légende », l'étude analytique que nous avons faite antérieurement nous permet d'assurer qu'aucun signe clinique ou histologique n'élimine le diagnostic de syndrome de Klinefelter, pas même la petite taille du sujet n° 51 constamment retrouvée dans les cas de mosaïque 45, XO/46, XY.

2) En l'absence d'étude chromosomique le diagnostic provisoire de pseudo-syndrome de Klinefelter eût été porté sur la négativité du sexe chromatinien. Or, à défaut de surcharge, le caryotype révèle une dysgonosomie. Ne faut-il pas dès lors considérer qu'il s'agit là d'une authentique maladie de Klinefelter et au terme d'orchidodystrophie polygonosomique proposé par Decourt, préférer celui d'ORCHIDODYSTROPHIE DYSGONOSOMIQUE ?

3) Alors que la surcharge gonosomique semble avoir pour conséquence inéluctable l'orchidodystrophie (encore que l'existence de maladies de Klinefelter fertiles suggère que certaines surcharges gonosomiques non compliquées de stérilité puissent demeurer méconnues), la mosaïque 45, XO/46, XY signalée par de nombreux auteurs peut avoir des conséquences variables :

— hermaphrodisme vrai,

— pseudohermaphrodisme,

— hermaphrodisme mâle turnérien,

— orchidodystrophie. (La plupart des sujets phénotypiquement masculins présentent un hypospadias non retrouvé chez notre malade.)

Il n'est donc pas certain que toutes les dysgonosomies provoquent des lésions gonadales et encore moins que ces lésions soient univoques. N'est-il pas dès lors prématuré d'adopter le terme de dysgonosomie mâle proposé par DUPREZ pour désigner la maladie de KLINEFELTER ? Ne vaut-il pas mieux s'en tenir pour le moment à celui d'*orchidodystrophie dysgonosomique* qui implique les lésions histologiques décrites par KLINEFELTER aussi bien qu'une anomalie gonosomique, surcharge ou autre ?

CONCLUSION

Au total, 51 observations de Syndromes de KLINEFELTER ont donc été retenues sur les critères proposés par NELSON et HELLER : hypotrophie testiculaire primitive avec hyalinisation des parois tubulaires, absence plus ou moins complète de spermatogénèse, hyperplasie du parenchyme leydigien, et, biologiquement, élévation de l'élimination urinaire des gonadotrophines.

La gynécomastie, l'hypoandrisme, les dysmorphies squelettiques ou cutanées, les troubles neuropsychiatriques plus ou moins fréquemment associés ne sont pas nécessaires au diagnostic.

* LE CORPUSCULE DE BARR EST PRESENT chez 32 sujets :

Le caryotype réalisé chez 26 d'entre eux a dans tous les cas confirmé la surcharge gonosomique et révélé 5 fois l'existence d'une mosaïque ; le diagnostic de Maladie de KLINEFELTER est donc certain chez ces 32 malades.

* LE CORPUSCULE DE BARR EST ABSENT chez les 18 autres sujets, qui, en l'absence d'étude chromosomique, auraient tous été considérés comme de faux syndromes de KLINEFELTER.

Or, 2 d'entre eux présentent une *surcharge gonosomique* et sont donc d'authentiques klinefeltériens.

— Tandis que chez 2 autres il existe une *dysgonosomie sans surcharge* : il nous semble que le même diagnostic pourrait être porté pour ces deux derniers sujets et, qu'à la notion de surcharge gonosomique proposé comme critère cytogénétique de la maladie de KLINEFELTER, pourrait être substitué celle d'anomalie gonosomique.

— Deux frères présentent une formule gonosomique normale mais on retrouve une *anomalie autosomique* : la présence de double satellite sur un chromosome du groupe D. L'existence d'un syndrome polydégénératif complexe permet en outre de les rapprocher des dégénérescences neurogerminales ou du syndrome de LAURENCE, MOON, BARDET, BIEDL (126, 127, 131, 133).

— Pour les 12 derniers sujets demeure posé le diagnostic de pseudo-syndrome de KLINEFELTER.

— On peut certes intégrer les malades 48-49 aux dégénérescences neurogerminales.

— On peut toujours douter de la normalité des 8 caryogrammes qui n'ont pas été pratiqués.

— Mais 4 caryotypes sont normaux.

L'étude de la chromatine sexuelle avait permis de distinguer « vrais et faux » syndromes de KLINEFELTER.

L'introduction du caryotype permet à son tour un *démembrement partiel du « pseudo-syndrome » de* KLINEFELTER, en révélant des polygonosomies inapparentes à l'étude de la chromatine, et des dysgonosomies sans surcharge. Le problème de la relation entre lésions autosomiques et orchidodystrophies demeure posé.

L'origine génique est donc certaine quand on retrouve une lésion gonosomique ou autosomique ; elle est probable dans d'autres cas dont les signes cliniques sont aussi sévères que dans la Maladie de KLINEFELTER (Association de polymalformations, dégnérescence neurogerminale).

Le mystère demeure par contre pour d'autres formes aux manifestations extra-gonadales modestes. Nos méthodes d'étude des chromosomes ne nous permettent ni de déceler une anomalie, ni de la nier. Aucun élément ne permet non plus d'affirmer une agression du testicule à un moment quelconque de son évolution.

DEUXIEME PARTIE

IMPUBERISMES HYPOGONADOTROPHIQUES

I. — DEFINITIONS

1. - Etymologiquement définie comme la période de la vie au cours de laquelle l'organisme se couvre de poils, la PUBERTE est en fait une étape de transition entre l'enfance et l'âge adulte, durant laquelle s'opère la pleine *maturation somatosexuelle* de l'individu.

Le signe le plus précoce et le plus sûr de son déclenchement est *l'augmentation du volume testiculaire* qui survient à un âge variable selon la race, le climat, l'époque : 12 à 15 ans sous nos latitudes, « avec une certaine avance par rapport aux décennies antérieures » (BERTRAND, 28).

A partir de ce moment, 3 à 4 ans sont encore nécessaires à l'achèvement du processus pubertaire :

— maturation de la spermatogénèse,

— développement du tractus génital et de tous les caractères sexuels secondaires sous l'effet de la testostérone sécrétée par les cellules de Leydig.

Avant cette puberté clinique, une période de 2 à 3 ans, dite de prépuberté, comporte :

— le déclenchement du phénomène au niveau de l'hypothalamus et de l'hypophyse :

  — F.S.H. induisant le développement tubulaire,

  — LH, la différenciation des cellules de Leydig.

— l'augmentation de la sécrétion des androgènes surrénaliens (pro-

bablement responsables de l'apparition de la pilosité pubienne), les rapports entre cette « puberté surrénalienne » ou ADRENARCHE et la puberté hypophyso-testiculaire demeurant encore mal connus.

2. - On ne peut parler de RETARD PUBERTAIRE qu'après l'âge de 15 ans, et si l'on n'observe aucune des manifestations somatiques de la puberté.

3. - Il faut attendre que l'âge normal de leur survenue soit largement dépassé pour poser le diagnostic d'IMPUBERISME : 18 ans pour les uns, 19-20 ans pour d'autres.

Le terme d'IMPUBERISME, proposé par GILBERT-DREYFUS, a remplacé celui d'INFANTILISME ; nous le préférons aussi à celui, plus restrictif, d'EUNUCHOIDISME, utilisé par DECOURT et de nombreux auteurs.

4. - Dans certains cas même, la puberté pourrait survenir après 20 ans, soit spontanément, soit sous l'effet de doses « starter » de gonadotrophines chorioniques et se dérouler ensuite normalement en l'absence de toute thérapeutique : « PUBERTE DIFFEREE » de SAVOIE (120), « DELAYED PUBERTY » de BARTTER et ALBERT (100).

5. - Ce que nous avons précédemment indiqué des 2 chaînons hypothalama-hypophysaire et testiculaire — qui conditionnent l'initiation et l'exécution du processus pubertaire permet de comprendre qu'il existe *deux types d'impubérismes :*

— a) Si l'exécutant testiculaire manque, malgré l'intégrité de la commande et le déclenchement du phénomène, l'absence d'androgénosécrétion empêche l'éclosion de la puberté. Faute de cible testiculaire, il y a ici une hypersécrétion de gonadotrophines. Ces impubérismes HYPERGONADOTROPHIQUES, beaucoup plus rares, sont essentiellement le fait de 2 types d'affections :

— les aplasies testiculaires ou anorchidies : l'exploration chirurgicale ne trouve pas trace de testicules dans les bourses ni dans l'abdomen ; parfois, tout au plus quelques résidus fibreux mais aucune structure qui évoque la glande normale.

— les castrations accidentelles, chirurgicales pour la plupart, à la suite d'une cure de hernie inguinale bilatérale ou d'une orchidopexie bilatérale pour ectopie testiculaire (eunuques chirurgicaux de SALMON).

Ces impubérismes hypergonadotrophiques avec absence ou disparition des gonades méritent le terme d'EUNUCHISME : eux seuls possèdent le caractère essentiel à l'eunuchisme : l'absence de gonades mâles.

— b) Si la sollicitation hypothalamo-hypophysaire est défectueuse, il s'agit d'un impubérisme HYPOGONADOTROPHIQUE, terme qui doit être réservé aux *carences isolées en gonadotrophines,* qu'elles soient doubles ou semblent porter seulement sur le facteur LH.

6. - Les déficits ante-hypophysaires plus étendus, responsables de tableaux d'INFANTILONANISMES, harmonieux ou dysharmonieux, ou de PANHYPOPITUITARISMES, seront éliminés, tout comme les formes « deutéropathiques » pour lesquelles le déficit hypophysaire, même limité aux gonadotrophines, est secondaire à une affection générale, endocrinienne, métabolique ou viscérale (syndrome de MAURIAC, cardiopathies...).

7. - Il faut remarquer que le diagnostic d'impubérisme hypogonadotrophique repose sur l'appréciation du pouvoir gonadotrope total des urines, appelé à tort dosage de FSH. Cette méthode n'étant ni sensible, ni spécifique du dosage de FSH ou de LH, il est difficile de diagnostiquer les carences en gonadotrophines qui ne sont pas doubles et totales.

DECOURT exige pour le diagnostic d'eunuchoïdisme hypogonadotrophique un dosage de l'activité gonadotrope urinaire inférieur à 3 U.S./l.

GILBERT-DREYFUS n'hésite pas à poser le diagnostic d'impubérisme hypogonadotrophique chez certains sujets dont l'activité gonadotrope urinaire est normale ou même augmentée, mais dont le tableau clinique typique d'impubérisme hypogonadotrophique s'est rapidement modifié sous l'effet des injections de gonadotrophines chorioniques.

Dans le cadre qui nous paraît moins rigide des impubérismes, nous avons fait entrer des malades qui, comme ceux de GILBERT-DREYFUS, présentaient une activité gonadotrope urinaire normale ou même élevée mais qui ont réagi favorablement à la gonadotrophine chorionique.

Nous avons d'autre part observé une certaine diversité dans les images histopathologiques. Elle pourrait être le signe d'une variabilité de la carence en gonadotrophines, difficilement appréciable par les méthodes biologiques, mais que les dosages radioimmunologiques mettront peut-être en évidence.

II. — PRESENTATION CLINIQUE

Nous avons étudié une série de 22 malades âgés de 10 à 61 ans lors du premier examen. Chez 15 d'entre eux, le caryotype est normal, 46, XY. Chez 7 autres, vus avant l'introduction de cette méthode, la recherche du corpuscule chromatinien est négative. Nous avons éliminé l'observation d'un malade de 24 ans dont l'impubérisme est secondaire à une intervention subie à l'âge de 14 ans pour gliome du chiasma. Nos 22 sujets sont indemnes de toute autre carence hypophysaire ou de toute affection générale grave. Nous insisterons ultérieurement sur un cas d'association à une dégénération spinocérébelleuse.

1) Organes génitaux et caractères sexuels secondaires

— Les testicules sont dans la plupart des cas présents dans les bourses, de volume et de consistance comparables à ceux du testicule infantile. Toutefois, ils sont ectopiques chez 4 de nos malades, ce qui pose le problème des relations entre ectopies et impubérismes hypogonadotrophiques, de volume très réduit chez 2 autres, non stimulés par la gonadotrophine chorionique chez 6 sujets : tous ces signes sont évocateurs d'une dystrophie gonadale.

— La verge est infantile ou de type « prépubère » ; ce signe, qui témoigne d'une hypoandrogénie majeure contrastant avec l'hypoandrogénie relative des hypotrophies testiculaires primitives, permet, dans la plupart des cas, de poser le diagnostic clinique d'impubérisme plutôt que celui de syndrome de KLINEFELTER.

— Scrotum, épididyme, déférents, prostate, vésicules séminales gardent leurs caractères infantiles.

— La pilosité est rarement nulle, habituellement de type P1-P2, A1 ; les androgènes surrénaliens sont très certainement responsables de cette pilosité, comme du début de développement de la verge.

Toutefois, du fait de traitements antérieurs, la verge, le tractus génital, la toison pubienne peuvent avoir subi un certain degré de développement. L'interrogatoire minutieux du sujet et de sa famille permet alors d'attribuer à un apport exogène les transformations subies par l'organisme, et de maintenir le diagnostic d'impubérisme.

Enfin, comme d'autres auteurs et contrairement aux données classiques, nous avons observé chez 2 sujets une gynécomastie bilatérale contrôlée par mammographie, la constatation d'une simple adipomastie étant par contre plus fréquente.

2) **Le squelette**

a) La taille est normale, mais la croissance tardive. Dans notre série, la taille moyenne est de :

168 cm entre 18 et 23 ans,
179 cm entre 23 et 28 ans.

b) La macrokélie est nette, appréciée par l'élévation du rapport HP/T qui, dans notre série, est supérieur à 0,52 chez 16 malades, la valeur maximum de 0,58 est atteinte chez le malade n° 64.

c) L'abaissement du diamètre bihuméral et l'élévation du diamètre bitrochantérien concourrent à abaisser le rapport BH/BT, dans tous les cas inférieur à 1,25, ne dépassant pas 1,18 chez 13 sujets sur 15.

La dysharmonie squelettique, plus sévère ici que dans la maladie de KLINEFELTER, signe une carence androgénique plus totale. La macroskélie et l'abaissement du rapport BH/BT donnent à la plupart de ces sujets un aspect franchement « eunuchoïde », plus rarement rencontré dans la maladie de KLINEFELTER. D'où le terme d'eunuchoïdisme hypogonadotrophique.

3) Pour la même raison, la musculature est faible, la graisse est abondante, mais l'obésité n'est rencontrée que chez 3 de nos malades (on doit à ce propos remarquer l'extrême rareté du syndrome de BABINSKI-FROELICH : l'obésité et l'impubérisme y ont une cause commune : une tumeur de l'hypothalamus).

La répartition de la graisse est franchement gynoïde, ce que traduit l'abaissement de l'indice de différenciation masculine.

En bref, variable d'un sujet à l'autre, l'hypoandrogénie n'en est pas moins manifeste et beaucoup plus sévère que dans la maladie de KLINEFELTER. Elle est dans certains cas partiellement masquée par des thérapeutiques antérieures.

III. — ETUDE HISTOPATHOLOGIQUE

A) Technique et références

Après fixation au Bouin, nous avons pratiqué des colorations standard à l'hématoxyline-éosine ou au trichrome-safran (hématoxyline-éosine-safran). L'emploi d'autres colorations (PAS, bleu d'aniline, trichrome de Masson) ne nous a pas fourni d'indications supplémentaires. Nous avons utilisé comme base de référence des fragments provenant de biopsies ou d'autopsies de sujets normaux, adultes jeunes, et enfants aux différents âges.

L'évaluation du DIAMETRE TUBULAIRE MOYEN fournit de précieuses indications. Nous l'avons, dans tous les cas, mesuré sur dix sections tubulaires à partir du bord interne de la paroi. Pour les sections ovalaires, nous n'avons considéré que le plus petit diamètre, le plus grand étant le fait de l'obliquité de la coupe.

Nous avons obtenu comme valeurs normales :

— 150 μ à 280 μ *chez l'adulte,*

— 60 μ (valeurs extrêmes 45 μ et 75 μ) *chez l'enfant,* de la naissance à 10 ans, avec de nombreuses variations d'un tube à l'autre et d'un individu à l'autre, mais sans augmentation significative au cours des dix premières années. Savoie (121) a retrouvé cette notion et donne des chiffres comparables de 48 μ à 65 μ. Charny (103) estime par contre qu'il y a une croissance tubulaire pendant l'enfance ; le diamètre tubulaire moyen passerait de 60 μ au moment de la naissance à 68 μ entre 3 semaines et 4 ans et 72 μ vers l'âge de 10 ans, modifications du reste peu importantes.

B) Les aspects histopathologiques

— 3 critères :

— diamètre tubulaire moyen,

— épaisseur de la paroi des tubes,

— aspect de l'espace inter-tubulaire,

ont permis de les classer en 4 groupes entre lesquels on ne saurait toutefois établir de cloison étanche.

Type I : Testicule infantile pur (obs. 52)

L'image est identique à celle du testicule d'un enfant IMPUBERE entre la naissance et 10 ans :

— Diamètre tubulaire moyen à 50 µ.

— Paroi tubulaire très fine.

— La spermatogénèse n'est représentée que par de rares spermatogonies, nettement moins nombreuses que les éléments sertoliens.

— Le tissu sertolien ne comporte pas d'éléments adultes mais des cellules dites « présertoliennes » à noyau foncé, et à disposition radiaire, tantôt sur une ou deux rangées, tantôt sur toute la surface du tube encore à l'état de cordon plein.

— Au niveau de l'espace inter-tubulaire on ne trouve pas de cellules de Leydig mais des éléments fusiformes, fibrocytiques à petit noyau foncé, considérés par la plupart des auteurs comme « préleydigiens ». Des travées conjonctives en provenance de l'albuginée déterminent une lobulation du parenchyme et s'infiltrent discrètement entre les tubes.

L'aspect du tissu interstitiel achève donc d'identifier cette image à celle du TESTICULE INFANTILE.

Ce sujet de 45 ans dont l'activité gonadotrope urinaire est nulle présente donc tous les signes cliniques, histologiques et biologiques d'un impubérisme hypogonadotrophique typique. Cette observation unique dans notre série nous servira de référence pour une meilleure compréhension de faits histopathologiques ou biologiques plus complexes.

Type II : Testicule infantile scléreux (obs. 53 à 64)

On retrouve ici tous les caractères du testicule infantile, précédemment décrits (réduction du diamètre tubulaire, immaturité de la spermatogénèse et du tissu sertolien, absence de cellules de Leydig différenciées) mais l'image est profondément remaniée par une sclérose pouvant revêtir plusieurs aspects :

— Dans certains cas (obs. 53 à 56), elle porte sur la seule *paroi tubulaire* dont l'épaisissement peut être discret « lamellaire » ou plus important « annulaire » sans jamais aboutir à la formation de nodules hyalins.

— Dans d'autres cas (obs. 57, 58, 60 et 61), le processus de sclérose atteint essentiellement le *tissu intertubulaire* et respecte la paroi des tubes. L'intensité et la topographie de cette sclérose intertubulaire sont variables, allant de la simple accentuation de la trame conjonctive habituelle, à une densification extrême qui fait disparaître la lobulation du testicule, isole les tubes et les enserre, déterminant même sur certaines lames une diminution du diamètre tubulaire moyen pouvant aller à 30 μ.

— Chez certains sujets enfin (62, 63, 64) la sclérose a une *topographie mixte :*

— pariétale à la périphérie,

— intertubulaire au centre de la préparation.

Type III - Testicules de puberté inachevée (obs. 65 à 72)

Les images sont ici très différentes car on retrouve tout à la fois les signes d'une maturation plus poussée et des aspects dégénératifs de la paroi tubulaire alors que contrairement à ce que nous avons observé précédemment le tissu inter-tubulaire semble normal, dépourvu de sclérose, malgré l'absence de cellules de Leydig.

* *Signes de maturation :*

— l'augmentation du diamètre tubulaire se retrouve sur toutes les coupes. Si les chiffres obtenus sont sensiblement identiques chez un même sujet, permettant d'indiquer une valeur moyenne, ils sont très différents d'un malade à l'autre et tous les intermédiaires se rencontrent entre les valeurs extrêmes de 70 μ et de 140 μ, proches respectivement du diamètre infantile et du diamètre adulte.

— le développement de l'épithélium séminifère s'est avéré variable, aboutissant à la formation de spermatocytes, de spermatides ou même de rares spermatozoïdes (71, 72) et proportionnel au degré du développement des tubes. Il s'agit donc, dans la plupart des cas, d'une *image d'arrêt de la spermatogénèse au stade spermatocyte ou spermatide avec diminution du diamètre tubulaire.*

— l'épithélium sertolien montre aussi des signes de maturation : les cellules de Sertoli adultes sont beaucoup plus nombreuses que les cellules immatures.

* *Aspects dégénératifs :*

On note fréquemment l'existence de *nombreux tubes à contenu purement sertolien* et, sur toutes les lames, un *épaississement des parois tubulaires* pouvant aller jusqu'à la hyalinisation totale en pain à cacheter. Ces deux aspects étaient déjà notés par Sniffen (123) en 1954.

Type IV - Testicules des eunuques fertiles (obs. 73)

Après les premiers travaux d'Hurxthal (111), Mac Cullagh (114) a rapporté sous le nom d'EUNUQUES FERTILES les observations de sujets à l'habitus « eunuchoïde » (verge infantile ou petite, hypotrichose, macroskélie), mais aux testicules normaux 4 fois sur 5, l'activité gonadotrope urinaire étant positive et la biopsie montrant l'existence d'une spermatogénèse normale malgré l'absence de cellules de Leydig. Un de ces sujets est père d'un enfant ; chez 2 autres, un traitement par HCG ou testostérone a déterminé une augmentation notable du nombre des spermatozoïdes dans l'éjaculat. Malgré l'imprécision de notre observation, très ancienne, nous pensons qu'un de nos malades, N. E. (obs. 73) peut être considéré comme un de ces « eunuques fertiles ».

Ce sujet de 27 ans consultait pour impuissance et hypogonadisme. Testicules réduits à la moitié de leur volume habituel, verge aux 2/3 des dimensions normales ; hypotrichose (P3 - A1 - B0), implantation basse des cheveux et discrète gynécomastie bilatérale.

Taille 170 cm. Distance pubis-sol : 89 cm. Rapport HP/T : 0,52. Rapport distance bihumérale/bitrochantérienne : BH/BT = 409/350 = 1,16. Dystrophie maxillo-faciale, niveau intellectuel très bas. Examen neurologique, EEG normaux ; olfaction normale. Un frère dément interné. Père et mère cousins.

Au spermogramme : 90 millions de spermatozoïdes/ml, mais dépourvus de motilité. Dosages de FSH urinaire tantôt négatifs, tantôt positifs à 5 US.

La biopsie testiculaire ne devait être pratiquée que 4 ans et demi plus tard après que le malade eût reçu :

— testostérone : 10 g en 2 ans, arrêtée depuis 20 mois
— Gonadochorionique, 300.000 unités en 2 ans, arrêtée depuis 1 mois.
— Gonadosérique : 120.000 unités en 1 an, arrêtée depuis un an.

Sous l'effet de ce traitement, les testicules et les caractères sexuels secondaires avaient acquis un degré de développement normal, les différents spermogrammes révélaient un accroissement de la vitalité des spermatozoïdes.

Après un tel traitement, l'examen histopathologique devait montrer :

— Absence complète de cellule de Leydig.
Cellules interstitielles rares et fibrocytiques.
Aucune sclérose intertubulaire.

— Diamètre tubulaire moyen : 180 µ.

— Cellules de SERTOLI : normales.

— Spermatogénèse normale aboutissant à la formation de spermatozoïdes.

Cette observation mérite, certes, le double reproche de l'imprécision des données initiales et de l'inopportunité d'un traitement précédant la biopsie testiculaire.

Toutefois :

— l'absence d'un parenchyme leydigien normal ne saurait faire de doute, constatée à l'examen histopathologique et déjà soupçonnée lors de l'examen clinique initial.

— l'existence d'une maturation spermatogénétique spontanée est tout aussi certaine, affirmée par les spermogrammes initiaux.

DISCUSSION

1. - Seule l'image du type I est conforme à ce que l'on pourrait attendre. En l'absence de sollicitation hypophysaire, le testicule de cet homme de 45 ans a gardé ses caractères infantiles...

2. - L'aspect de testicule infantile scléreux pose des problèmes d'interprétation beaucoup plus délicats.

a) On aurait pu croire que *l'âge* serait responsable du « vieillissement » de ces testicules infantiles. TILLINGER ne retrouve de lésions dégénératives que chez les plus âgés de ses malades. La simple lecture de notre tableau permet d'infirmer cette notion puisque :

— 6 des 11 malades du groupe II n'ont pas dépassé 22 ans.

— le seul sujet (52) dont le testicule ait un aspect infantile pur a 45 ans.

b) Quelle peut être la responsabilité de TRAITEMENTS ANTERIEURS ? Tous les auteurs reconnaissent que sont rares les malades arrivant à la première consultation spécialisée et à la biopsie testiculaire, vierges de toute THERAPEUTIQUE ANTERIEURE par les GONADOTROPHINES ou la TESTOSTERONE. Il est toujours difficile de faire préciser les modalités et les dates exactes de traitements parfois très anciens. Pis encore : dans de nombreux cas, au terme de l'interrogatoire le plus minutieux, on ne peut, ni affirmer, ni infirmer l'existence même de tentatives thérapeutiques antérieures.

Comment, dès lors, ne pas leur attribuer la responsabilité des remaniements observés à l'examen histopathologique ?

Nous pouvons affirmer que 5 de nos 12 malades n'ont reçu avant de nous consulter ni androgènes ni gonadotrophines chorioniques. Quant à ceux qui ont reçu des gonadotrophines chorioniques, l'aspect de leurs testicules ne diffère guère des images observées chez les 5 malades précédemment cités.

Vauzelle (16) estime « qu'une thérapeutique antérieure ne peut être incriminée que, lorsqu'aux modifications pariétales, s'adjoint un certain degré de maturation germinale... », ce qui n'est pas le cas dans notre groupe II.

Il admet, comme Nelson (115) la possibilité de remaniements spontanés des parois tubulaires et du tissu interstitiel.

Maddock et Nelson (113) ont bien montré la responsabilité des injections de gonadotrophines chorioniques dans la génèse de certaines hyalinisations tubulaires, mais ces travaux ont été réalisés chez l'adulte normal et le mécanisme avancé est celui d'une hyperœstrogénie freinant temporairement la production endogène de FSH. Les lésions régressent à l'arrêt des injections.

c) Si l'âge ne joue aucun rôle dans la génèse de cette sclérose pariétale ou intertubulaire, si la responsabilité de traitements antérieurs par la gonadotrophine chorionique semble difficile à retenir en l'absence de maturation de la spermatogénèse, on est par contre frappé de *l'aspect dystrophique de ces gonades*. Intensité du processus de sclérose, réduction extrême du diamètre tubulaire, rareté des spermatogonies... cet aspect ressemble en tous points à celui donné par Teter (36) comme caractéristique de l'hypogonadisme masculin primitif sans participation hypophysaire. Ajoutons à cela que 2 sujets sur 12 associent à l'impubérisme hypogonadotrophique une ectopie bilatérale avec réduction extrême du parenchyme glandulaire et que chez eux comme chez 3 autres malades de ce groupe, les injections de gonadotrophines chorioniques n'ont déterminé aucune augmentation du volume testiculaire.

Il ne s'agit donc pas de testicules purement infantiles, ou sclérosés par les ans et en simple quête d'une stimulation gonadotrophinique, mais bien de *gonades dystrophiques, incapables d'activité spermatogénétique*.

3. - *Les aspects de puberté inachevée* (*Type III*) pourraient être dus à l'interruption d'un traitement par la gonadotrophine chorionique.

Or la lecture du tableau permet de dire que la notion d'un tel traitement, douteuse dans la moitié des cas, peut être éliminée pour les autres malades.

Recherchant la cause de l'épaississement de la paroi tubulaire que présentaient 5 de ses 9 malades « eunuchoïdes avec FSH bas », BARTTER affirme que la responsabilité d'un traitement antérieur, douteuse pour 3 sujets, peut être écartée pour les 2 autres (101).

Grâce à des biopsies itératives pratiquées avant traitement par HCG, lors de son arrêt et quelque temps plus tard, il arrive à la double conclusion :

— de la réversibilité, grâce au traitement par HCG de cet épaississement pariétal (chez 4 de ses 5 malades)... qui donc ne saurait être dû au traitement.

— et de sa reconstitution après arrêt de la thérapeutique. L'évolution des lésions de son malade n° 5 est à cet égard très démonstrative.

SNIFFEN (123) pense que le testicule humain est incapable de retourner à l'état d'immaturité après qu'il a été stimulé naturellement ou par une thérapeutique gonadotrophinique.

D'où les termes d' « ARREST OF PUBERTY » d'ALBERT (100) et de PUBERTE INACHEVEE que nous proposons en considérant tout à la fois l'aspect histologique de ces testicules et l'hypothèse pathogénique qui nous paraît la plus vraisemblable : *l'interruption de la sécrétion de LH*. En effet :

1) 5 des 8 malades de ce groupe ont une activité gonadotrope urinaire normale ou même élevée.

2) HOWARD (9), HURXTHAL (111), GILBERT-DREYFUS (109), SOHVAL et SOFFER (124) ont déjà signalé l'existence d'impubérismes hypogonadotrophiques indiscutables au triple point de vue clinique, histologique (l'épaississement de la paroi tubulaire est signalé chez le malade SOHVAL et SOFFER), évolutif (réagissant fort bien au traitement par la gonadotrophine chorionique) et dans les urines desquels on retrouvait une activité gonadotrope positive ou même à la limite supérieure de la normale, ce qui semblerait contredire la classification proposée par HELLER et NELSON (7).

3) Cet aspect n'est pas sans rappeler les lésions testiculaires des hypogonadismes hypogonadotrophiques acquis, organiques (tumeurs de

TABLEAU V

IMPUBERISMES HYPOGONADOTROPHIQUES — ETUDE ANATOMOCLINIQUE

Nos	NOMS	Age	D. Tub. Moy. (μ) (1)	C. Sert (2)	SP Gen. (3)	Seler. Paroi (4)	Seler. T. Int. T. T (5)	Vx (6)	Act. gonado. U. (U S .1)	Traitement		Dimensions des testicules	
										Testo.	Gonado. Ch. et S.	In. (7)	Après gonado. (8)
52	* RAV. H 11.036	45	50	IM	Gonies ±	0	0	FH	0	1,2 g à 43 ans	0	20 - 10 D - G	?
53	* LUCC.	28	45	IM - M	Gonies ±	L	+	F	0	5 g à 23 ans		23 - 8 D - G	?
54	* CAM. H 17.228	20	60	IM - M	Cytes ±	L	0		0	0	50 inj. Ch. de 16 à 18 ans	30 - 15 D - G	+
55	TOUL. H 5.651	61	60	IM - M	0 Gonies	I - AN	0		+ 5	0	0	Cerise D - G	?
56	* BOT. H 17.738	18	retracté	IM - M	Gonies ±	AN	±		0	qqs. inj. de 15 à 16 ans	50.000 U. Ch.	20 - 7 D - G	0
57	BAR. H 6.509	22	35	IM	Gonies ±	0	+++	F	+ 5	0	0	Pois D - G	?
58	SAUS. (E) H 9.257	23	35	IM	0 Gonies ±	0	+++	F	0	0	? à 10 ans	»	0
59	* MOL. (E)	21							0	0	50.000 U. Ch. à 16 ans	»	0
60	* TROP. H 12.226	25	40	IM	Gonies ±	0	+++	F	0	?	?	Cerise D - G	?
61	* PUL. H 8.631	21	45	M	0 Cytes ±	0	+++	F	0	0	0	20 - 10 D - G	+
62	* AST. H 5.831	39	65	IM - M	0 Cytes ±	L 0	0 ++	++	+ 5	12 g de 37 à 38 ans	70.000 U. Ch.	Cerise D - G	0
63	* GAL. H 13.389	18	45		Gonies ±	L 0	0 ++	FH	0	0,3 g de 16 à 17 ans	35 inj. Ch.	20 - 8 D - G	0
64	* AGU. H 16.101	20	40	IM - M	0 Cytes ±	L 0	0 ++	FH	0	0	0	23 - 10 D - G	?
65	* ROU. H 9.435	18	90	M	0 Tides ±	L	œdème	F	0	?	?	Cerise D - G	+
66	SANCH. H. 5.325	19	105	M	0 Tides ±	L	0	H	+ 40	?	?	»	+
67	RECH. H 5.519	20	90	IM	Cytes + +	AN	±	F	+ 5	0	0	»	?
68	* MAIF. H 7.834	26	70	IM - M	0 Tides ±	AN	0	H	+ 5	0	0	»	?
69	UGH. (E) J. NICOLINO	27	110	M	Tides ±	L - AN	0	FH	+ 5	0	0	25 - 12 D - G	+
70	* UGH. H 14.241	25	140	M	Tides +	L - AN	0		0	0	0	28 - 15 D - G	+
71	* D'ANG. H 11.720	38	120	IM - M	0 SPZ +	AN - TOT	œdème	H	+ 5	0	? à 10 ans	30 - 16 D - G	?
72	* BER. (E) H 12.326	20	80	M	SPZ +	0	0		0	0	qqs inj. Ch. à 14 ans	40 - 18 D - G	+
73	* NO. H 2.137	32	180	M	SPZ + +	0	0		+ 5	10 g de 27 à 31 ans	300.000 Ch. 120.000 S	28 - 12 D - G	+

* Caryotype normal 46, XY (E). Antécédents d'ectopie.

(1) Diamètre moyen mesuré sur 10 sections tubulaires, à partir du bord interne de la paroi.
(2) Cellules de Sertoli matures (M) ou immatures (IM).
(3) Spermatogénèse absente (0) ou aboutissant à la formation de gonies, cytes, spermatides ou spermatozoïde (SPZ).
(4) Epaississement de la paroi : nul (0), lamellaire (L), annulaire (AN), total (TOT).
(5) Sclérose du tissu interstitiel nulle (0), discrète (+), moyenne (++), importante (+++).
(6) Altération des parois vasculaires : fibrose (F), hyalinose (H), fibrohyalinose (FH).
(7) Dimensions des testicules à l'examen clinique initial.
(8) Accroissement du volume testiculaire après gonadotrophines chroniques net (+) ou nul (0).

l'hypophyse, hémochromatoses) ou fonctionnels (dus aux androgènes ou aux œstrogènes).

Cette explication des aspects de puberté inachevée par interruption de la sécrétion de LH n'est pour le moment qu'une hypothèse de travail qui doit recevoir sa confirmation des dosages radioimmunologiques des gonadotrophines et de leur évolution chez un sujet. Le mécanisme inverse pourrait être envisagé, d'une insensibilité relative du tissu leydigien à LH, qui ne serait vaincue que par les fortes doses de gonadotrophines chorioniques.

De toute manière, ces faits et ce débat ne sont pas sans rappeler l'existence d'un *problème analogue dans le sexe féminin.*

Plusieurs termes, « ovaires non fonctionnels » (KLOTZ), « hypoplasie ovarienne moyenne » (SERMENT et BLANC, VAGUE, MULLER), désignent les mêmes faits anatomocliniques : Ces jeunes femmes signalent une aménorrhée primaire ou primosecondaire et présentent une différenciation sexuelle normale ou insuffisante, quelques dysmorphies squelettiques ou cutanées, des ovaires petits, blancs nacrés avec, à la coupe, des follicules apparemment nombreux mais enserrés par la sclérose. L'activité gonadotrope urinaire est normale. Ces ovaires sont susceptibles de réagir à des doses plus ou moins fortes d'HMG (NETTER), d'ovuler et de permettre des grossesses après injections d'HMG-HCG (MULLER). Tant que l'on ne possède pas de dosages radioimmunologiques des gonadotrophines, il est difficile de se prononcer sur le ou les mécanismes de constitution de ce syndrome, mais, dans certains cas au moins, l'association polydysmorphies - augmentation de la résistance ovarienne aux gonadotrophines - activité gonadotrope urinaire normale, est très évocatrice d'une double polarité des lésions, hypothalamique et gonadale.

4) Enfin les eunuques fertiles constituent des cas exceptionnels. Ce syndrome pourrait n'être qu'un cas particulier du précédent, la persistance d'une activité LH de base, permettant à la spermatogénèse de fonctionner au ralenti. ALBERT et col. (100), PAULSEN (119), SNIFFEN (123), TILLINGER (11) préfèrent cette hypothèse à celle de la résistance leydigienne à l'action de LH. Ici aussi, les dosages radioimmunologiques permettront probablement de trancher.

5) Entre les quatre aspects que nous avons décrits, il n'y a pas que des différences, mais aussi *un air de famille* qui, sur l'aspect histologique, permet d'évoquer la carence en gonadotrophines :

— absence de cellules de LEYDIG,

— réduction du diamètre tubulaire,

— défaut de maturation de la spermatogénèse.

6) Nous devons enfin souligner *l'aspect dystrophique* apparemment paradoxal de la plupart de ces gonades.

Si les images du groupe II sont en tous points comparables à celle de l'hypogonadisme masculin primitif, les signes de dystrophie gonadale n'en existent pas moins dans les autres groupes.

— fréquence de la fibrohyalinose vasculaire qui n'épargne même pas le testicule infantile pur.

— réduction souvent extrême du stock spermatogonial de nombreux tubes ayant un contenu purement sertolien.

— coexistence de tubes à contenu sertolien mature et de tubes immatures.

— association d'ectopie chez 4 sujets en tout.

Cette mauvaise impression sera confirmée par la suite de notre étude. La fréquence des troubles neuropsychiatriques est un autre élément péjoratif. L'ensemble explique la stérilité de ces sujets quels qu'aient été le moment et les modalités du traitement. Les HMG, efficaces pourtant dans le traitement des hypogonadismes hypogonadotrophiques secondaires, ne peuvent, pour les raisons évoquées ci-dessus, laisser grand espoir... sauf peut-être aux exceptionnels eunuques fertiles (32).

IV. — ASPECTS NEUROPSYCHIATRIQUES

Comme précédemment pour la maladie de KLINEFELTER et les hypotrophies testiculaires primitives, nous avons d'une part apprécié le niveau intellectuel des malades et recherché les troubles caractériels ou électroencéphalographiques ; d'autre part, à propos d'une observation personnelle d'association à une hérédodégénération spinocérébelleuse, nous avons recherché dans la littérature les cas rapportés d'association impubérisme hypogonadotrophique - affection dégénérative du système nerveux central.

TABLEAU VI

IMPUBERISMES HYPOGONADOTROPHIQUES — ETUDE NEUROPSYCHIATRIQUE

N°	Profession Niveau intellectuel	Electroencéphalogramme
52	Plombier. Niveau très bas. 2 frères débiles mentaux *	Tracés de repos normaux.
53	Aide-comptable	Tracés de repos normaux (dégénération spino-cérébelleuse). *
54	Ajusteur	Au 4e ml de Card., bouffées généralisées à la SLI. Réponse non spécifique mais inhabituelle.
55	Ancien restaurateur	Ondes lentes généralisées (thyroïdectomie pour cancer. Pas de traitement substitutif). Sans signification.
56	Lycéen	La SLI entraîne des décharges paroxystiques, soit antérieures, soit généralisées comme chez les sujets à seuil convulsivant très abaissé.
57	Plombier	Tracés de repos normaux.
58	Professeur de Lettres	Tracés de repos normaux.
59	Manœuvre. Echec au C.E.P.	Au 1er ml de Card., pointes-ondes généralisées. *
60	Soudeur	Tracés de repos normaux.
61	Mécanicien. Niveau intellectuel très bas *	Importante labilité cérébrale à l'hyperpnée. Anomalies paroxystiques suspectes telles qu'on les rencontre parfois chez les comitiaux. Card.: non fait.
62	Assureur	Tracés de repos normaux.
63	Fraiseur	Rythme à 4 c/s. Activité de fond inhabituelle au niveau des 2 territoires postérieurs. Card.: non fait. *
64	Manœuvre mécanicien	Tracés de repos normaux.
65	Plombier	Ondes lentes post. Pointes-ondes sporadiques prédominant à gauche. Au 4e ml Card. pointes-ondes généralisées et crise grand-mal. Mêmes anomalies que dans les comitialités diencéphaliques. *
66	Manœuvre	Tracés de repos normaux.
67	Manœuvre	Tracés ralentis. Ondes lentes post. labilité à l'hyperpnée. S. d'immaturité cérébrale. Card.: non fait.
68	Employé	Tracés de repos normaux.
69	Peintre en bâtiment	Non fait.
70	Chaudronnier	Tracés de repos normaux.
71	Contremaître bâtiment	Tracés de repos normaux.
72	Boulanger	Au 4e ml de Card., crise grand-mal. *
73	Cantonnier. Niveau intellectuel bas. 1 frère interne	Tracés de repos normaux.

(*) Anomalie neurologique, psychiatrique ou électroencéphalographique.

A) Bilan neuro-psychiatrique de notre série de malades

Niveau intellectuel

Faute d'évaluation chiffrée, l'entretien médical nous a permis d'apprécier le niveau intellectuel de chacun de ces malades. Trois d'entre eux sont débiles (obs. 52, 61, 73) dont 2 signalent en outre des antécédents d'oligophrénie familiale.

Un autre mode d'appréciation nous est fourni par la profession de ces sujets et le degré des responsabilités qui leur sont confiées :

— 4 d'entre eux sont simples manœuvres, mais cette notion est dépourvue de signification vu l'origine nord-africaine ou espagnole de la plupart de ces malades, par ailleurs très jeunes, installés en France depuis peu, et de ce fait encore inadaptés.

— 14 (2/3 des cas) sont ouvriers.

— 3 seulement sont lycéen, contremaître ou professeur.

Le niveau intellectuel est dans l'ensemble assez bas, ce qui n'est pas entièrement imputable aux conditions du recrutement hospitalier puisque notre série comprend plusieurs malades de clientèle privée.

Troubles psychiatriques

Les rares troubles psychiatriques que nous ayons observés semblent purement réactionnels.

Etude électroencéphalographique

Vingt et un de nos malades ont eu un électroencéphalogramme, mais chez l'un d'entre eux qui dix ans plus tôt a subi une thyroïdectomie pour cancer thyroïdien et n'a reçu depuis aucune thérapeutique substitutive, la présence d'ondes lentes généralisées est dépourvue de signification. Vingt tracés sont donc interprétables.

— *Une comitialité électrique* est retrouvée chez 4 sujets, à la stimulation lumineuse chez l'un, à l'injection de Cardiazol chez 3 autres. Aucune crise clinique n'est signalée.

— *D'autres anomalies* sont signalées chez 4 autres malades (ondes lentes postérieures), dont un seul a subi la stimulation cardiazolique qui les a révélées.

— 12 patients présentent des *tracés normaux*, mais il s'agit de tracés de repos et l'on peut supposer que l'injection de Cardiazol aurait pu, chez certains d'entre eux, faire apparaître un abaissement du seuil convulsivant.

Bien que la fréquence réelle de ces anomalies soit probablement plus élevée, 8 tracés seront retenus, évocateurs d'un abaissement du seuil convulsivant ou spécifiques d'une constitution comitiale de type centrencéphalique.

Plusieurs interprétations sont possibles entre lesquelles on ne peut encore choisir. Immaturité ? Epilepsie latente familiale ? Labilité cérébrale constitutionnelle ? Carence hormonale ?

Au total, *le bilan neuropsychiatrique de notre série* de 22 malades s'établit ainsi :

— 3 cas de débilité mentale avec antécédents familiaux chez 2 d'entre eux et association à la comitialité chez le 3e,

— un cas de dégénération spino-cérébelleuse sur lequel nous aurons l'occasion de revenir,

— 8 anomalies électroencéphalographiques.

11 sujets présentent donc un trouble neuropsychiatrique, évocateur d'une atteinte constitutionnelle du système nerveux central.

Comitialité, autres anomalies électroencéphalographiques, débilité mentale sont signalées chez quelques malades de Decourt (29).

B) Affections dégénératives du système nerveux central et impubérisme hypogon adotrophique

Agénésie des lobes olfactifs

Kallmann (154), en 1944, a publié les premières observations d'association anosmie-hypogonadisme masculin qui sont aussi les premiers cas d'association affection dégénérative du système nerveux central - hypogonadisme hypogonadotrophique. Dans 3 familles, il retrouve 11 cas d'hypogonadisme dont 8 avec anosmie. Pour cet auteur, le daltonisme fait partie de ce qu'il considère comme une affection familiale transmise par les femmes. Nowakowski et Lenz (1961, 155) publient 7 observations

analogues. La biopsie testiculaire révèle une image typique d'impubérisme. Dans les deux familles où ces 7 patients ont été recrutés on ne relève aucun cas d'impubérisme féminin, avec ou sans anosmie. De Morsier et Gauthier (151) ont fourni une étude anatomique complète et proposé le terme de dysplasie olfacto-génitale. Lors d'autopsies systématiques, ils ont retrouvé 11 cas d'agénésie des lobes olfactifs :

— 8 fois les sujets présentaient un aspect « eunuchoïde » ; l'examen histologique montrant 6 fois sur 6 une image de testicule infantile scléreux.

— L'étude anatomique du système nerveux a révélé dans tous les cas une hypoplasie globale de l'hypothalamus (s'y associe deux fois une malformation de l'hypothalamus antérieur avec hypoplasie des cornes d'Ammon) et une malformation du cortex frontal en avant de l'hypothalamus (partie antérieure du lobe limbique).

— L'hypophyse présentant un aspect normal, l'impubérisme serait lié à l'une des deux ou aux deux malformations précitées.

Nos malades vus après 1963 ont été soumis à une analyse systématique de leurs fonctions olfactives. Seul le malade Lucc... présentant par ailleurs une dégénération spinocérébelleuse, ne perçoit ni l'ammoniaque ni la lavande. Des deux frères qui figurent dans notre série (obs. 69, 70) le seul qui ait pu être testé présente des fonctions olfactives normales. Aucun de nos malades n'entre donc dans le cadre de la dysplasie olfacto-génitale définie par de Morsier et Gauthier (151). Scherman (122) par contre retrouve une anosmie chez 6 des 23 sujets eunuchoïdes hypogonadotrophiques de sa série ; des 6, 4 présentent une ectopie testiculaire.

Hérédo-dégénérations spinocérébelleuses

L'association de troubles endocriniens ou métaboliques à ces affections constitue une donnée classique interprétée par de nombreux auteurs comme une preuve de lésions hypothalamiques. Diabète sucré, diabète insipide, déficits antéhypophysaires plus ou moins étendus sont retrouvés dans de nombreuses observations. Quant aux troubles génitaux, ils peuvent revêtir 2 aspects :

— impubérisme hypogonadotrophique,

— hypotrophie testiculaire primitive hypergonadotrophique.

Nous avons observé un cas d'association impubérisme hypogonadotrophique — maladie de Pierre Marie : nous en rappellerons brièvement les caractéristiques

communiquées à la Société médicale des Hôpitaux de Paris (146). Il s'agit d'un malade de 28 ans dont les premiers troubles neurologiques sont apparus 3 ans plus tôt. Le diagnostic de dégénération spino-cérébelleuse repose sur l'association syndrome pyramidal bilatéral, syndrome cérébello-vestibulaire statique et cinétique (avec perturbation de l'équilibre, chutes, dysarthrie), syndrome cordonal postérieur, et signes oculaires bilatéraux (scotome centro-cæcal, pâleur papillaire, paresse des réflexes photomoteurs). Evolution progressive sans poussée ni rémission. Liquide céphalo-rachidien normal. Absence d'antécédents familiaux. La nature exacte de l'hypotrophie testiculaire bilatérale est donnée par l'absence d'activité gonadotrope des urines et l'aspect histologique typique d'un testicule infantile scléreux.

L'impubérisme hypogonadotrophique est signalé dans 7 des 10 observations que nous avons recueillies dans la littérature : 5 maladies de Freidreich, 2 formes de Pierre Marie. Les 2 malades de Ryan (147) présentent en outre rétinite pigmentaire, oligophrénie, obésité, ce qui pose le problème de l'association au syndrome de Laurence-Moon et plus généralement des rapports existant entre ces différents syndromes polydégénératifs. On doit noter que 6 des 7 observations constituent des cas familiaux : Ryan (147) et Volpe (150) ont présenté chacun les observations de 2 frères ; le malade de Vignalou et Hammel (149) est le frère du malade présenté ultérieurement par Bernard-Weil (138).

Dans les autres cas, il s'agit d'une hypotrophie testiculaire primitive entrant dans le cadre de la dégénérescence neurogerminale classique : maladie de Klinefelter à chromatine sexuelle positive chez 2 sujets de Hecht et Ruskin (143), Indemini et Amman (144). Syndrome klinefeltérien à sexe chromatinien normal chez 3 autres (Cooper, 140, Boudin, 139, Indemini et Amman, 144). Aucune de ces observations ne comporte d'étude chromosomique ; la possibilité d'une mosaïque peut être envisagée pour les malades d'Indemini et Amman chez lesquels la recherche de la chromatine sexuelle a donné des résultats discordants ; du reste, faute de précision sur la nature de leur hypogonadisme, leurs autres frères de ces deux sujets n'ont pu être inclus dans notre étude.

Dégénérescences tapétorétiniennes

Les quelques variations observées dans les descriptions de Laurence et Moon (134), Bardet (127), Biedl (129) donnenent une juste idée de la complexité et du polymorphisme de ces syndromes dégénératifs familiaux qui associent à des degrés divers rétinite pigmentaire, débilité mentale, hypogonadisme, obésité, poly ou syndactylie.

Malgré le polymorphisme de ces affections (137) qu'illustrent parfaitement les premières descriptions d'Alstrom (126), Klein (133) et nous-mêmes (131), l'hypogonadisme est mentionné dans 59 des 102 observa-

tions recueillies par WARKANY (137), 58 des 78 observations retenues par BELL (128). Mais son type anatomoclinique est difficilement identifiable dans les publications anciennes.

FRANKE (132), puis OETTLE (135) distinguent 2 possibilités :

— impubérisme hypogonadotrophique,

— hypotrophie testiculaire primitive hypergonadotrophique.

Le premier rapporte un cas d'association à une ectopie testiculaire hypergonadotrophique, le second à une aplasie germinale (type Del Castillo).

L'association à l'impubérisme hypogonadotrophique est signalée par NELSON (115), décrite par ROTH (136) chez 4 frères dont les lésions rétiniennes sont variables et qui ne présentent ni polydactylie ni troubles mentaux ; par contre, on retrouve chez un autre malade (n° 3) de cette série tous les signes du syndrome de LAURENCE-MOON sauf l'hypogonadisme.

Nous avons précédemment mentionné les deux observations de RYAN (147) : impubérisme hypogonadotrophique, syndrome de LAURENCE-MOON, dégénération spino-cérébelleuse.

Des données de la littérature, nous retiendrons donc le polymorphisme clinique des dégénérescences tapétorétiniennes, la fréquence (60 à 75 % des cas) et le polymorphisme des atteintes testiculaires dont l'impubérisme hypogonadotrophique représente un des aspects.

On ne retrouve dans cette série d'impubérismes aucun syndrome de LAURENCE-MOON, diagnostic qui, par contre, fut porté chez 5 autres malades : les organes génitaux étaient normaux chez 2, typiques d'un hypogonadisme hypergonadotrophique (pseudo-syndrome de KLINEFELTER) chez 3 autres dont 2 observations rapportées à la Société française d'Endocrinologie (131) sont rappelées dans ce travail (obs. 48-49).

CONCLUSION

L'étude de 22 observations d'impubérisme hypogonadotrophique nous a montré :

— malgré leur diversité, la sévérité des lésions testiculaires qui témoigne d'une dystrophie gonadale et explique la stérilité de ces sujets ;

— la fréquence (11 cas sur 22) des troubles neuro-psychiques qui témoignent d'une atteinte constitutionnelle du système nerveux central.

Nous avons d'autre part retrouvé dans la littérature plusieurs cas publiés d'association d'un impubérisme hypogonadotrophique à une affec tion dégénérative du système nerveux central.

Tous ces faits témoignent de la réalité des dégénérescences neuro-germinales à relai hypophysaire, laissent supposer une double atteinte hypothalamique et gonadale, mais ne permettent pas de savoir si le relai hypophysaire est lui-même dystrophique ou seulement hypostimulé, ni de dire si les troubles hypothalamiques sont la cause des lésions gonadales ou leur sont simplement associés dans le cadre d'un syndrome poly-dégénératif.

Ainsi peut-on rapprocher les impubérismes hypogonadotrophiques des hypotrophies testiculaires primitives dans le cadre plus général des ano-malies de la maturation testiculaire.

TROISIEME PARTIE

AUTRES ANOMALIES DE LA MATURATION TESTICULAIRE

CHAPITRE I^er

LES ECTOPIES TESTICULAIRES

On porte le diagnostic d'ectopie quand un ou les deux testicules sont *en permanence absents du scrotum.*

La distinction proposée par les auteurs anglo-saxons entre cryptorchidie (arrêt sur le trajet normalement suivi par le testicule lors de sa migration) et ectopie (situation en dehors de ce trajet) n'a plus cours actuellement. Les deux termes sont employés indifféremment pour désigner l'absence permanente des testicules hors du scrotum.

On ne saurait toutefois considérer comme ectopiques des testicules dits « ascenseurs », présents dans le scrotum par intermittence mais que le moindre contact fait rétracter vers l'anneau inguinal : un palper attentif et délicat est toujours capable de les ramener dans les bourses. Ces testicules sont normaux et se développent normalement. Cette distinction n'est pas toujours faite, expliquant la variabilité des appréciations concernant la fréquence de l'ectopie testiculaire et son pronostic. Selon François et Browne, 80 % des testicules considérés comme ectopiques seraient en fait des testicules « ascenseurs » ou « oscillants ».

Un problème domine l'étude des ectopies : celui de *la nature même de l'affection,* qui commande tout à la fois son pronostic et son traitement.

— le testicule ectopique est-il un testicule normal empêché d'atteindre le scrotum par un simple obstacle anatomique, et subissant de ce fait les seuls inconvénients de l'hyperthermie extra-scrotale tels qu'ils ont été décrits expérimentalement (164, 173) ?

— ou, à l'inverse, le testicule ectopique est-il primitivement atteint comme le suggérait déjà Bland-Sutton (157), la malposition étant une conséquence de la dysgénésie et non la cause des lésions observées par la suite ?

D'un mot, le testicule ectopique est-il *malade parce qu'ectopique* ou *ectopique parce que déjà malade ?*

— ou encore les cryptorchidies forment-elles un groupe disparate d'affections très diverses dont le seul point commun est la malposition testiculaire ?

I. — DONNEES HISTOPATHOLOGIQUES

A) Le testicule ectopique

Pour 7 de nos malades, âgés de 13 à 30 ans, le motif de la consultation était, non pas la stérilité, mais le vide scrotal. Nous avons nous-mêmes posé le diagnostic de cryptorchidie bilatérale chez le sujet n° 74, unilatérale dans les autres cas, et fait pratiquer un examen histopathologique peropératoire.

Les lésions sont assez univoques :

• réduction du diamètre tubulaire moyen à des valeurs de 70 à 80 μ, dont deux malades seulement s'écartent :

N° 78 : 120 μ

N° 74 : 40 μ

— ces valeurs sont supérieures à celles du diamètre infantile (50-60 μ) mais nettement inférieures à celles que nous avons retrouvées chez l'adulte normal.

— elles ne semblent pas modifiées au fil des années, ni dans le sens de l'augmentation, ni dans celui d'une réduction progressive.

• la spermatogénèse est bloquée et pauvre

— on n'observe jamais de spermatozoïdes,

— le niveau d'arrêt est variable : gonie, cyte ou spermatide,

— les cellules séminales sont présentes dans un petit nombre de tubes et dans chacun d'eux en très faible quantité ; les tubes à contenu purement sertolien sont nombreux,

— une image d'aplasie germinale est observée chez le malade n° 79.

— les cellules de SERTOLI seules présentes dans la majorité des tubes, sont parfois normales, parfois immatures, les 2 types de tubes pouvant coexister chez le même malade quel que soit l'âge.

TABLEAU VII

ECTOPIES TESTICULAIRES — ETUDE ANATOMOCLINIQUE

N°	NOMS	Age	ECT opérée à	TESTICULE ECTOPIQUE					TESTICULE CONTROLATERAL					Sperme : gramme/cc (milliards Spz/cc)	Act Gonado U/L (U.S. 17)	DIMENSIONS DES TESTICULES ECT	AUTRE	Dystrophies Path. Correl.	Anomalies Neuropsy. ou EEG
				D. Tub. Mos. G.	C. Ser.	SP. Gen.	Sel. Parois	Sclér. T. Int.	Diam. Tub.	C. Ser.	SP. Gen.	Sel. Parois	Sclér. T. Int.						
74	R.G. 11.209	13	D.G. 13	40	IM M	0 Gonies	0									Int D.G.			Débile profond *
75	N.I. 11.394	14	G. 14	75	M	0 Cytes +	L	0		Non biopsié					. 25	35-20	40-20	Obésité	Instabilité caractérielle *
76	N.A. 13.600	16	G. 16	75	IM M	Gonies -	I	0	110	M	0 Tides +	L	0			30-16	46-22	Gynécomastie D. G.	N.
77	B.I. 9.434	19	D. 19	67	M	0 Cytes -	AN	-	80	M	Tides +	L	0			cerise	cerise	Stégocéphalie Scoliose	N
78	P.L. 9.824	27	G. 27	120	M	Tides -	I	0		Non biopsié					+ 40	35-14	48-16	Hypospadias vulviforme	Sexe civil F. jusqu'à 22 ans E.E.G. : N.
79	S.J.P. 14.888	28	G. 28	85	M	0	L	+	180	M	SPZ	0	0	20	25	35-15	45-20	Stégocéphalie Cyphose Macroskelie	Débile profond ** (internement) Tr. Electro-genèse
80	K.A. 15.238	30	D. 30	65	IM M	0 Gonies -	AN TOT	0	180	M	SPZ	0	0	0,2		35-20	40-22	Hypertellorisme Stégocéphalie D. Glyphes ANs	Débile mental ** E.E.G. : labilité cérébrale
81	I.M. 17.088	25	D.G. 4 D. 9 G.	70	M	—D 0 Cytes —G SPZ	L	+							+ 50	30-30 G. 40-25 D.			N.
82	B.R. 7.529	21	D.G. 8	100 160 rares	IM-M	0 SPZ	AN L	0						0	+ 5	O D. N G.			
83	D.B.P. 14.784	27	G. 8	90	IM-M	0 Tides	AN	+	120	M	Tides	0	0 C. Lev.	0	+ 5	27-15	35-20		N
84	C.P. 16.955	18	D.G. 10	80	M	0 Gonies +	AN	+						0	+ 80	36-15 D. 32-12 G.		Cub. gen. recurv Synd. 3-4 ORT Macroskelie BH/BT : 1,16 Gynec. D.G.	N
85	G.F. 5.650	18	D.G. 10	180	M	SPZ	0	0						4,5	+ 40	30-10 D.G.		Vallée sternale	N
86	P.D. 11.847	33	D.G. 10	85	M	0 Gonies	AN	0 C. Lev.						0		30-10 D.G.		Cyphoscoliose	N.
87	L.P. 10.661	17	Méd. 13 D. 15 G.	80	M	0 Cytes -	L	0						0 1 10	+ 5	37-16 D.G.		Stégocéphalie	N.
88	F.P. 15.316	16	G. 15	70	IM-M	0	L	+	120	M	SPZ	0	0	64 10	+ 5	20-10	40-25		Abaissement du seuil convulsivant *
89	A.R. 6.055	24	D. 16	70	M	0 SPZ	L	+	140	M	SPZ	0	+	70	+ 5	35-15	45-20	Camptodactylie D.G.	Homosexualité * Tranvestisme E.E.G. : N.

* Anomalie Neuropsychiatrique.

• *la paroi tubulaire est constamment épaissie* chez nos malades ; le plus souvent la sclérose est peu importante, lamellaire mais s'observent aussi des images de hyalinisation annulaire ou même de nodules hyalins.

• autour des tubes s'observe constamment une *fibrose* lâche et peu abondante.

• des cellules de LEYDIG d'aspect sensiblement normal sont retrouvées sur toutes les lames, sauf chez le malade n° 74 âgé de 13 ans.

L'aspect du testicule ectopique per et post-pubertaire rappelle donc celui du testicule infantile mais :

— le diamètre des tubes est légèrement supérieur,
— leur contenu en spermatogonies est très pauvre,
— leur paroi constamment sclérosée ;
— les cellules de LEYDIG ont par contre un aspect normal.

Ces lésions existent-elles dès la première enfance ou sont-elles d'apparition plus tardive comme le pensait déjà COOPER ? (140)

On se heurte ici à la difficulté d'observer les spermatogonies chez le jeune enfant ; de plus, à cet âge, le testicule a toutes chances de migrer spontanément ; on risque donc de considérer comme ectopique un testicule « en passe » de descente, nullement dysgénétique de ce fait, et dont l'histologie a toutes chances d'être normale.

a) il semble que les modifications les plus importantes ne se manifestent pas avant 5 ans (174) ou même 7 ans (173), 10 ans pour CHARNY (160, 161). Le corollaire de cette constatation étant la nécessité d'une intervention chirurgicale précoce pour éviter la survenue de lésions de constitution secondaire.

b) selon CANLORBE, des stigmates de la dysgénésie peuvent s'observer dès avant 5 ans (159).

— diminution du diamètre tubulaire,
— et surtout diminution du nombre des spermatogonies.

Nous retrouvons ici l'un des signes observés sur les testicules de sujets présentant un impubérisme hypogonadotrophique ou une maladie de KLINEFELTER diagnostiquée avant la puberté, sans qu'il nous soit possible de dire si cet appauvrissement est directement lié à la dysgénésie ou indirectement, par un défaut précoce de l'imprégnation hormonale.

c) dans un certain nombre de cas la gravité des deux signes précédemment indiqués permet de porter le diagnostic de dysgénésie.

B) Le testicule ectopique opéré

La connaissance du « devenir fonctionnel du testicule ectopique opéré » (177) peut être riche d'enseignement sur la nature de la maladie de même que sur le choix du meilleur moment pour l'intervention. La plupart des cryptorchides sont diagnostiquées et traitées par médecins et chirurgiens infantiles qui n'ont plus ensuite l'occasion de revoir ces sujets à l'âge adulte, quand le testicule opéré doit faire la preuve de sa fertilité. Ce sont alors les endocrinologues qui examinent ces malades mais uniquement les mauvais cas, ceux qui consultent pour une stérilité du couple.

Nous avons observé 9 sujets âgés de 16 à 27 ans dont la migration testiculaire avait été obtenue par un traitement médical (obs. 77) ou chirurgical (obs. 81 à 86, 88, 89) pratiqué à un âge variant selon les cas entre 4 et 16 ans.

Nos documents n'ont qu'une valeur indicative puisque provenant de sujets qui, consultant dans la plupart des cas pour une stérilité du couple, représentent les « *mauvais cas* ». En outre, aucun de ces malades n'ayant subi de biopsie peropératoire, il n'est pas possible de comparer les deux aspects pré et postopératoires.

Les images ne sont pas fondamentalement différentes des précédentes :

— bien que légèrement supérieur, le diamètre tubulaire moyen demeure dans l'ensemble en-deçà des valeurs habituellement observées chez l'adulte. Sur certaines coupes coexistent des tubes de diamètre fort différent.

— la spermatogénèse est pauvre et généralement arrêtée avant la formation de spermatozoïdes.

— les cellules de SERTOLI sont de type mature dans la plupart des tubes. Elles constituent le seul contenu d'un certain nombre d'entre eux. Le malade n° 87 offre même une image d'aplasie germinale.

— la paroi tubulaire est sclérosée.

— par contre, la fibrose interstitielle est très discrète et les cellules de LEYDIG semblent normales.

Autant que nous puissions en juger, l'intervention a donc permis un certain *développement des tubes* et du testicule mais la *lignée séminale reste pauvre.*

Beaucoup plus pessimiste, CHARNY estime lui que l'orchidopexie aggrave même les lésions testiculaires.

Nous n'avons pas fait pareille constatation et nous n'avons observé aucun cas d'eunuchisme chirurgical, mais peut-être la destruction peropératoire du testicule droit du malade n° 82. Nous n'avons donc aucune raison de penser qu'une intervention bien réalisée aggrave les lésions du testicule ectopique.

C) Dans les cas d'ectopie unilatérale

L'EXAMEN DU TESTICULE EN PLACE peut fournir de précieuses indications sur la nature de la maladie ; l'observation de lésions au niveau du testicule scrotal plaidant en faveur de la dysgénésie, l'intégrité de ce testicule en faveur de lésions acquises.

— le diamètre tubulaire est diminué chez 3 sujets, sensiblement normal chez les autres.

— chez 2 de ces 3 sujets et chez un troisième malade, la spermatogénèse est pauvre selon les modalités précédemment décrites.

— l'examen histopathologique est par ailleurs normal.

Ainsi observons-nous une atteinte incomplète de 4 des 7 testicules controlatéraux que nous avons biopsiés. Les lésions sont donc inconstantes, beaucoup moins graves que celles qui marquent le testicule ectopique avant ou après intervention, enfin d'interprétation plus délicate.

Nos observations concorderaient plus avec celles de MANCINI (172), ROBINSON et ENGLE (150) qu'avec celles de CHARNY (160-161), décidément très pessimiste ou de CANLORBE et GOTHIE (158, 159, 166).

II. — DONNEES CLINIQUES ET ASPECTS NEUROPSYCHIATRIQUES

• L'appréciation du *volume testiculaire* confirme plusieurs données acquises à l'examen histologique.

— les 8 testicules ectopiques (obs. 74 à 80) sont hypotrophiques :

— 5 présentent une hypotrophie modérée (dimensions supérieures à 30 - 15 mm),

— 1,une hypotrophie sévère,

— 2 sont infantiles (malade n° 74 âgé de 13 ans) ;

— sur 15 testicules ectopiques opérés :

— 2 seulement sont normaux,

— 10 présentent une hypotrophie modérée,

— 2 autres, une hypotrophie sévère,

— 1 seul enfin n'est pas palpable, remonté ou lésé par l'intervention ;

— sur 9 testicules controlatéraux :

— 7 ont un volume sensiblement normal,

— 2 sont nettement hypotrophiques, tout comme leur homologue ectopique.

•La verge et la différenciation sexuelle sont normales dans la plupart des cas ; toutefois le malade n° 78 présente un hypospadias vulviforme et a été considéré comme une fille jusqu'à l'âge de 22 ans. Une gynécomastie bilatérale a été notée chez deux sujets dont un présente en outre macroskélie et abaissement du rapport BH/BT à 1,16.

Lederer (170) estime que le bon fonctionnement des cellules de Leydig n'est que « feu de paille » et qu'à long terme on assiste à une défaillance de l'androgénosécrétion.

• Bien que les malformations squelettiques diverses aient été notées chez la plupart des sujets, 3 d'entre eux seulement se présentent comme des *polydystrophiques*.

Aspects neuropsychiatriques

• Le niveau intellectuel de l'ensemble est satisfaisant, contrastant nettement avec celui d'autres séries de malades précédemment étudiés, mais on observe :

— Trois cas d'oligophrénie (dont un a nécessité l'internement) ou de débilité mentale.

— et chez deux sujets des troubles caractériels sévères.

— le malade n° 88, « illusionniste » de son métier, est un travesti homosexuel.

— le malade n° 75 est un instable caractériel dont la boulimie annihile toute tentative de traitement de son obésité.

— Un électroencéphalogramme a été pratiqué chez 13 sujets, montrant 3 fois une anomalie.

— Obs. n° 88 : comitialité révélée par la stimulation cardiazolique.

— Obs. n° 79 (oligophrénie) : trouble global de l'électrogénèse;

— Obs. n° 80 : signes de labilité cérébrale.

Au total, 6 de nos 16 malades présentent une anomalie neuropsychiatrique sévère permettant de les ranger au nombre des dégénérescences neurogerminales.

DISCUSSION

1° Existence de formes dysgénétiques

A. L'ectopie est constante dans les rares *surcharges gonosomiques* supérieures à 2 X : le tableau habituel de la maladie de KLINEFELTER est alors enrichi de l'ectopie testiculaire et de l'oligophrénie. HORTLING (168) a observé 3 maladies de KLINEFELTER (2, 47, XXY ; 1, 48, XXYY) chez les 93 malades qu'il a revus après orchidopexie.

D'autre part, la cryptorchidie est fréquente dans les mosaïques XO/XY dont elle peut être la seule expression phénotypique.

Dans notre série, comme dans la plupart de celles qui ont été publiées à ce jour, on ne relève aucune lésion chromosomique, ce qui, du reste, ne saurait faire éliminer une atteinte génétique... retenue par KLEIN (19) pour 3,4 à 5 % des ectopies (transmission du gène responsable selon un mode dominant autosomique avec pénétrance incomplète).

B. Certaines *affections dégénératives du système nerveux central,* telles les dégénérescences tapétorétiniennes peuvent être associées à une crytorchidie comme à d'autres formes d'hypogonadisme (hypogonadotrophique ou hypergonadotrophique).

C. Dans d'autres cas la dysgénésie est moins évidente mais aussi certaine.

— Comme nous l'avons déjà mentionné, 4 des 22 malades qui consultaient pour *impubérisme hypogonadotrophique* avaient présenté une ectopie testiculaire bilatérale opérée selon des modalités satisfaisantes.

Chez 2 d'entre eux (n^{os} 58, 59), on observait une réduction extrême du parenchyme glandulaire (Type II) alors que pour les 2 autres il s'agissait d'une puberté inachevée (Type III) de pronostic apparemment moins sévère (69, 72).

Nous avons noté la même association chez un 5^{e} sujet dont l'observation a été exclue de notre série faute de document histologique.

Mentionnée par de nombreux auteurs dont, récemment, SCHERMAN (122) et HORTLING (168) cette association ECTOPIE-IMPUBERISME HYPOGONADOTROPHIQUE manque d'une explication pathogénique claire, car nous manquons de connaissance sur le fonctionnement normal du système hypothalamohypophysaire fœtal et sur son rôle dans la maturation et la migration testiculaires. De toute manière, pareille association n'est pas une coïncidence mais le signe d'une double atteinte, hypothalamique et gonadale, de fâcheux pronostic pour la fertilité.

— L'association à des troubles neuropsychiatriques ou électroencéphalographiques plaide dans le même sens et permet de porter le diagnostic de *dégénérescence neurogerminale* chez 6 des 16 sujets de cette série, et chez 2 des 4 malades qui présentent en outre un impubérisme.

Par ailleurs, des dysmorphie multiples ont été observées chez 3 sujets dont deux présentent aussi des troubles neuropsychiatriques. SIMONIN, TRIFAUD et BERNARD (22) signalent plusieurs cas d'association ectopie unilatérale-gynécomastie homolatérale qui permettent d'envisager l'existence d'un trouble unilatéral de la réceptivité et la possible responsabilité du système nerveux.

— Certains *critères morphologiques* de dysgénésie doivent être rappelés.

macroscopiques : réduction extrême du parenchyme ectopique au moment de l'intervention.

— persistance de l'hypotrophie au-delà de la puberté, alors que l'opération a été correctement exécutée.

— enfin, en cas d'ectopie unilatérale, hypotrophie du testicule controlatéral.

microscopiques : observés aussi bien sur le testicule ectopique, au moment de l'intervention ou quelques années plus tard, que parfois, sur la glande controlatérale alors que la malposition est unilatérale.

— diminution du diamètre tubulaire,

— pauvreté de la spermatogénèse,

— sclérose pariétale ou intertubulaire,

— dans certains cas, enfin, hyperplasie leydigienne.

Une restriction doit être faite toutefois à propos des lésions du testicule controlatéral : elles pourraient être secondaires à la malposition et déterminées par un phénomène autoimmunitaire.

— Critères évolutifs : la stérilité de nombreux sujets pourtant précocément et correctement traités, confirme ces données : 3,5 % des stérilités masculines d'après Scott (175), 7 % selon Guillon (167). Comme nous l'avons souligné en commençant cette étude, ce sont ces mauvais cas que voient les endocrinologues... ce qui peut expliquer le pessimisme que dégage la lecture de notre tableau.

2° Existence de formes non dysgénétiques

Nous ne reviendrons pas sur la difficulté d'établir le « pronostic fonctionnel du testicule ectopique opéré », l'optimisme des chirurgiens infantiles opérateurs des cas tout-venant contrastant avec le pessimisme des endocrinologues ci-dessus justifié.

Nous rapporterons les conclusions de Hortling et de La Chapelle (168) qui ont revu entre 12 et 27 ans, 93 des 200 malades qu'ils avaient opérés entre 1 et 14 ans.

— 6 sont porteurs d'une dygénésie évidente (3 maladies de Klinefelter, 2 impubérismes hypogonadotrophiques, 1 aplasie germinale).

— chez 2 autres l'intervention a échoué.

— 85 sont cliniquement normaux.

Par ailleurs, sur les 71 qui ont dépassé 17 ans, 41 ont eu un spermogramme.

21 spermes normaux (14 ectopies unilatérales, 7 bilatérales),

17 oligospermies (5 ectopies unilatérales, 12 bilatérales),

3 azoospermies (3 ectopies bilatérales).

Le sperme est donc normal dans la moitié des cas, les 3/4 des anomalies étant le fait d'atteintes bilatérales.

Enfin des 122 réponses obtenues au questionnaire de paternité, il ressort que *44 % des sujets sont fertiles.*

Quant à nous, notre expérience est trop limitée aux mauvais cas pour que nous puissions évaluer le pronostic de toutes les ectopies ou chiffrer le pourcentage des formes dysgénétiques.

QUE CONCLURE ?

Pour Gothie et Canlorbe (166), la dysgénésie ne saurait faire de doute dans tous les cas, pouvant revêtir 3 formes :

— majeure (30 % des sujets) : absence complète de spermatogonies,

— moyenne : coexistence de tubes immatures et de tubes normaux pour l'âge,

— mineure : « avec diminution des éléments spermatogoniques qui sont toujours rares aussi bien avant qu'après 10 ans, aussi bien dans les formes unilatérales que bilatérales, et quelles que soient les constatations opératoires ».

Sohval (176) estime par contre que la dysgénésie testiculaire est en cause dans 30 % des cas seulement.

Charny enfin (161) ne la retient que chez 20 % des sujets.

L'existence de ces formes dysgénétiques et tout spécialement d'associations à un impubérisme hypogonadotrophique ou à une atteinte du système nerveux central donnent à l'ectopie sa *place parmi les anomalies de la maturation testiculaire* et font apparaître des liens supplémentaires entre ces différentes affections.

CHAPITRE II

LES ARRETS DE LA SPERMATOGENESE

Le signe majeur de certaines stérilités masculines est, à la biopsie testiculaire, un ARRET de la SPERMATOGENESE à un stade quelconque, spermatocyte ou plus fréquemment spermatide, variable selon le malade mais constant chez le même individu. Il s'agit d'une sorte d'empêchement de l'ultime étape de la maturation testiculaire.

La lecture du spermogramme montre une azoospermie ou une oligospermie sévère avec, dans certains cas, une forte proportion de spermatozoïdes immatures, ou de spermatides ; on parle alors d'IMMATURATION SPERMATIQUE. Mais ce signe est d'observation inconstante ; on peut même ne plus le trouver lors d'un examen de contrôle pratiqué quelques jours plus tard. On sait en outre qu'il n'a rien de pathognomonique, pouvant se retrouver dans la plupart des oligospermies quelles qu'en soient l'étiologie et l'image histologique.

Ces raisons nous ont fait préférer un critère histopathologique et le terme d'arrêt de la spermatogénèse.

Remarques :

1) pareil blocage de la maturation spermatogénétique est d'observation constante au cours de multiples affections : les arrêts de la spermatogénèse-épiphénomènes, nous serviront seulement de référence dans l'approche des ARRETS ISOLES DE LA SPERMATOGENESE qui feront l'objet de notre étude.

2) une biopsie ne révèle guère qu'un instantané de la structure testiculaire et jamais la totalité de cette structure : la bilatéralité du prélèvement est la seule garantie de fidélité de cet instantané.

3) les arrêts isolés de la spermatogénèse ne peuvent encore être considérés comme un syndrome, une maladie bien définie. Ils ont pour le moment valeur de signe, isolé certes, mais peut-être commun à plusieurs affections d'origines différentes et encore inconnues.

4) dans le but de constituer un groupe plus homogène, nous avons choisi d'éliminer de notre étude certaines formes de stérilité masculine dont les liens avec les arrêts de la spermatogénèse ne sont pas établis et se traduisant :

— au spermogramme, par une oligospermie extrême avec ou sans immaturité.

— et, à la biopsie testiculaire, soit par une image d'hypocellularité (diminution globale des différents éléments de la lignée spermatique et raréfaction des spermatozoïdes), soit par une image sensiblement normale.

De tels aspects sont-ils des instantanés histologiques différents d'affections identiques ou les signes d'affections très différentes ?

Les arrêts de la spermatogénèse ont plus de chances de former un groupe homogène dont une meilleure connaissance peut favoriser la compréhension des mécanismes en cause dans les cas précités.

I. — LES ARRETS DE LA SPERMATOGENESE - EPIPHENOMENES

1) Les formes majeures des DYSGENESIES TESTICULAIRES (syndromes de KLINEFELTER, cryptorchidies) s'accompagnent, nous l'avons vu, d'une absence ou d'une raréfaction avec amputation précoce de la spermatogénèse. Les spermiogénèses y sont exceptionnelles : on ne les retrouve que dans de rares tubes. Nous pensons comme DUPREZ (52) que le malade n° 1 de la série présentée par KLOTZ (194) doit être intégré à ce groupe et considéré comme une authentique maladie de KLINEFELTER 47, XY/48, XXY. Dans la même série, le malade n° 2 présente une aplasie germinale avec 7 % de cellules chromatine +. S'agit-il d'une maladie de KLINEFELTER-mosaïque ou d'un syndrome de DEL CASTILLO ?

Nous avons eu nous-même quelques difficultés à porter pour le malade n° 95 le diagnostic d'aplasie germinale et non celui d'arrêt de la spermatogénèse : quelque hypothétique spermatocyte aurait fait naître bien des doutes.

2) LES HYPOGONADISMES HYPOGONADOTROPHIQUES peuvent poser des problèmes plus délicats :

a) Les impubérismes FSH-négatifs avec, à la biopsie, un aspect de « testicule infantile pur » ou « testicule infantile scléreux » ont certes une spermatogénèse arrêtée au stade spermatogonie ou spermatocyte mais ne sauraient poser de problème diagnostic sérieux.

b) Les cas de pubertés inachevées posent des problèmes plus délicats :

— l'activité gonadotrope des urines peut être normale ou élevée.

— la biopsie testiculaire peut montrer un diamètre tubulaire moyen supérieur au diamètre infantile et une spermatogénèse aboutissant à la formation de spermatides voire de quelques spermatozoïdes.

Mais, quel que soit l'état de la paroi, on trouve, au lieu de cellules de Leydig normalement différenciées, des éléments fibrocytiques indifférenciés. L'aspect « eunuchoïde » du sujet avec verge infantile et hypotrichose fournit un argument supplémentaire au diagnostic d'impubérisme plutôt qu'à celui d'arrêt de la spermatogénèse. Le malade n° 3 de Klotz (194) et probablement les deux suivants de la même série semblent pouvoir être inclus dans ce groupe.

c) Les hypogonadismes hypogonadotrophiques acquis.

Les premiers signes en sont variables ; ce sont parfois ceux de l'affection causale — essentiellement tumeur de l'hypophyse ou hémochromatose — parfois des troubles de la sphère sexuelle, impuissance ou stérilité. Le syndrome de dévirilisation peut n'être pas très net au début ; de même l'activité gonadotrope des urines ne s'annule que tardivement.

A la biopsie testiculaire, l'arrêt de la spermatogénèse précède les deux autres signes :

— « effacement » du parenchyme leydigien,

— épaississement des parois tubulaires.

d) Hyperandrogénies et hyperœstrogénies déterminent le même fléchissement de la sécrétion gonadotrope. Les conséquences sur le parenchyme testiculaire en sont identiques.

Le blocage de la sécrétion gonadotrope et de la spermatogénèse par les androgènes ou par les œstrogènes a donné lieu à de multiples expérimentations animales.

Gabrilove (181), puis Johnsen (183) ont insisté sur l'importance du SYNDROME ADRENO-GENITAL dans l'étiologie de certains arrêts de la spermatogénèse : nous-mêmes en avons observé une image caractéristique en prélevant un fragment de parenchyme testiculaire lors d'une intervention pour TUMEUR DE LA SURRENALE ŒSTROGENO-SECRETANTE.

Réalisent les mêmes effets sur la spermatogénèse, les ANDROGENES utilisés pour tenter un effet « rebond » (182) ou les ŒSTROGENES administrés pour ralentir l'évolution d'une néo de la prostate (178) ou pris clandestinement par certains homosexuels.

C'est par le même biais d'un tarissement de la sécrétion gonadotrope que semblent agir le CORTISOL (184, 185) ou, à l'inverse, une INSUFFISANCE SURRENALIENNE (186) ou THYROIDIENNE (180).

3) Certaines agressions peuvent détruire les éléments les plus évolués de la spermatogénèse et pourraient en imposer transitoirement pour un arrêt de la spermatogénèse :

— fièvres

— infections diverses,

— rayons X

En raison du contexte clinique, ces cas ne sauraient toutefois poser de problème diagnostic.

II. — TRAVAUX ANTERIEURS SUR LES ARRETS ISOLES DE LA SPERMATOGENESE

1) Avant même l'introduction de la biopsie testiculaire, Goette (190), sur pièces d'autopsie, distinguait deux degrés dans les lésions de la spermatogénèse au cours des différentes formes d'hypogonadisme :

— 1er degré : accumulation de spermatides non transformés en spermatozoïdes.

— 2^{e} degré : nécrobiose des spermatides avec accumulation de spermatocytes 1 et 2 autour de la lumière.

Mais il s'agit là de travaux sur le cadavre et d'atrophies testiculaires de différentes origines qui ne sauraient être considérées comme des arrêts isolés de la spermatogénèse.

2) La notion d'immaturation spermatique pourrait être attribuée à JOEL (192) qui établissait une distinction entre azoospermie (absence de spermatozoïdes, présence d'éléments immatures) et aspermie (absence de toute cellule séminale au spermogramme).

Cette distinction, reprise plus tard par WEYNETT (18) est peu usitée actuellement.

3) Pour ENGLE (189), le défaut essentiel est l'impossibilité pour les spermatocytes 1 de réaliser leur méiose ; ils s'accumulent donc et peu de spermatozoïdes sont produits, tous anormaux.

4) Après TILLINGER (11), GOUYGOU (2) précise la notion d'arrêt de la spermatogénèse : les arrêts au stade spermatogonie étant rattachés aux atrophies germinales, 2 formes restent individualisées : les arrêts au stade spermatocyte et les arrêts au stade spermatide, estimés plus rares.

5) KLOTZ (194) range les arrêts de la spermatogénèse parmi LES DYSGENESIES NON KLINEFELTERIENNES DES TUBES SEMINIFERES. Il présente 9 observations, dont 5 comportent un déficit androgénique important. Nous avons déjà souligné que les 3 ou 5 premiers malades pourraient être intégrés dans des catégories précédemment définies.

III. — ETUDE ANATOMOCLINIQUE

Nos observations d'arrêt de la spermatogénèse concernent 10 malades âgés de 16 à 35 ans consultant, le plus jeune pour une hypotrophie testiculaire, les autres pour une stérilité du couple.

LE SPERMOGRAMME révèle chez 3 d'entre eux une azoospermie et chez les 5 autres, une oligo-asthénonécrospermie ; une immaturation franche est notée chez le sujet n° 94, alors que les examens antérieurs signalaient une azoospermie.

A LA BIOPSIE TESTICULAIRE :

— l'arrêt de la spermatogénèse se situe dans tous nos cas au stade spermatide. Sur quelques coupes ces éléments sont rares et les spermato-

cytes nombreux, ce qui pourrait en imposer pour un arrêt au stade spermatocyte. L'absence d'observations comportant un arrêt de la spermatogénèse au stade spermatogonie nous inciterait à classer ces cas, s'ils existent, avec les atrophies ou aplasies germinales comme le suggère GOUYGOU.

— Les tubes à contenu purement sertolien sont rares.
— Le diamètre tubulaire est légèrement inférieur à la normale : 120 à 130 μ dans la plupart des cas,
— les parois sont normales, peu épaissies,
— le parenchyme leydigien est bien différencié, sans hyperplasie,
— le tissu conjonctif intertubulaire est normal ou discrètement sclérosé.

DE L'ETUDE CLINIQUE se dégagent 5 notions :

1° le volume des testicules est normal ou légèrement diminué.

2° la différenciation sexuelle est satisfaisante en tous points. Toutefois une gynécomastie est signalée chez le sujet n° 97.

3° la taille est normale chez tous, comprise entre 160 et 182 cm. Par contre, des dystrophies squelettiques ou cutanées sont retrouvées chez la moitié des sujets.

4° le bilan neuropsychiatrique montre que le niveau intellectuel de l'ensemble est satisfaisant ; aucun cas de débilité mentale n'est signalé et tous les sujets exercent des responsabilités diverses (5 ouvriers ou employés, 3 étudiants ou cadres). Un seul présente des troubles caractériels.

Par contre, *5 ELECTROENCEPHALOGRAMMES sur 7 sont perturbés.*

— Comitialité électrique chez 2 sujets.

— Présence d'ondes lentes chez 3 autres, 2 tracés seulement sont normaux.

5° enfin l'activité gonadotrope des urines est anormalement élevée chez 6 malades, normale chez 3 autres.

IV. — ESSAIS DE DISCUSSION SUR LA NATURE DES ARRETS ISOLES DE LA SPERMATOGENESE

Malgré nos efforts pour éliminer de ce cadre toutes les observations qui pouvaient être rattachées à l'une des affections précédemment citées,

TABLEAU VIII

ARRETS DE LA SPERMATOGENESE

N°	NOMS	Age	Diam. moyen	SP Genèse Arrêt au st.	Scl Parois	Scl T. INT.	C Leydig	Spermogramme SPZ/ml (millions)	Act. Gonado U.	Testes	Diff. Sex.	DYSTROPHIES PATH. CORREL.	ANOMALIES NEUROPSY ou E.E.G.
90	B.A. 8.155	25	130	TIDE	0	0	N	0,25	+ 5	N.	N	Oxycéphalie Scoliose Naevi pigment.	* E.E.G. : ondes lentes post. ralent. à l'hyperpnée, labilité cérébrale
91	B.G. 16.040	28	120	TIDE	+	0	N			38 - 22 D.G.	N		N
92	F.A. C.S.	35	130	TIDE	+	0	N	2,3	+ 180	35 - 15 D.G.	N	Stégocéphalie Cyphose Vallée stermale Archibald 2e d. G	
93	G.M. 12.597	35	95	TIDE rares SPZ	++			0	+ 50	35 - 20 D. 30 - 15 G.	* N.		↘ du seuil convulsiv. (3è ml cardiazol)
94	D.G. C.S. 16.682	36	120	TIDE	0	0	N	0 0,32	+ 80	35 - 18 D. 42 - 21 G.	HP/T 0,53		* ↘ du seuil convulsiv. (3è ml cardiazol)
95	G.A. 12.191	29	105	TIDE ou 0	++	+	N	0	+ 160	37 - 15 D.G.	BH/BT 1,14	Stégocéphalie Hyperpneumatisation des sinus, agénésie du maxillaire infér.	N
96	N.M. J. NICOLINO	35	120	TIDE ou 0	0	+	N	1	+ 100	40 - 20 D. 30 - 18 G.	N		
97	P.A. 5.457	20	120	TIDE	+	0	N	20	+ 10	N.	BH/BT 1,11	Obésité TA = 18/10 Cyphoscoliose Gynécomastie D.G.	* Ryhtme de fond très peu ample et rapide, ondes lentes théta
98	T.P. 8.483	16	120	TIDE	0	+	N		+ 40	30 - 15 D.G.	N	Stégocéphalie Rachitisme	* Ondes lentes post. ralent. à l'hyperpnée, dysfonction des struct. de la base
99	S.M. 15.755	35	120	TIDE	0	+	N	0	+ 5	50 - 25 D. 46 - 25 G.	N	Obésité androïde + HPO anorm.	

* Anomalie Electroencéphalographique.

nous n'avons aucune certitude que notre série de malades représente un groupe parfaitement homogène.

Cette réserve étant faite, plusieurs constatations invitent à penser que, pour un certain nombre de sujets, l'arrêt de la spermatogénèse pourrait être lié à une atteinte primitive de la lignée spermatique. D'autres hypothèses seront néanmoins évoquées.

1° Existence de formes dysgénétiques

— *Données cliniques :*

1. Le passé de ces malades est indemne de toute affection testiculaire ou endocrinienne.

2. Les formes avec hypogonadotrophinurie ayant été rattachées aux insuffisances hypophysaires, on doit noter que leur équilibre endocrinien paraît satisfaisant : l'androgénosécrétion semble normale, pour autant que le comportement sexuel, l'état de la différenciation, l'aspect des cellules de LEYDIG permettent d'en juger. Du reste, si un trouble de la synthèse des androgènes était en cause, les premiers stades de la spermatogénèse devraient être touchés, plutôt que l'ultime qui, classiquement, relève de FSH.

3. L'élévation de l'activité gonadotrope urinaire, notée chez 6 de nos 9 malades constitue un argument supplémentaire en faveur d'une atteinte primitive de la lignée spermatique. Cette notion doit être précisée par les méthodes radioimmunologiques.

4. De même, l'association fréquente de polydystrophies squelettiques et de modifications électroencéphalographiques : que ces anomalies constituent un simple signe d'accompagnement ou qu'elles soient considérées comme la cause du trouble de la spermatogénèse par insensibilisation de l'épithélium germinal à l'action des gonadotrophines (205), certains arrêts de la spermatogénèse pourraient représenter une *forme mineure de dégénérescence neurogerminale,* l'anomalie gonadale se situant au stade ultime de la maturation testiculaire.

— *Données cytogénétiques :*

Les 6 caryotypes que nous avons pratiqués se sont révélés normaux, mais ceci ne saurait exclure une origine génétique.

Mc Ilree (194), étudiant le caryotype de 50 malades subfertiles présentant un sexe chromatinien négatif trouve deux fois une anomalie autosomique et deux fois une mosaïque 45, XO/46, XY avec anomalie de l'Y.

Au cours de la même étude, cet auteur a systématiquement observé *la méiose* à partir d'un fragment de biopsie testiculaire : elle a pu retrouver des anomalies chez 5 malades dont 3 présentaient un caryotype strictement normal.

— De Martino (41) a montré que le passage du spermatide au spermatozoïde pouvait se faire selon deux modes :

soit en 6 stades établis sur la base des modifications du noyau, de l'acrosome et du cytoplasme,

soit selon un mode atypique, avec altération de la relation acrosome-noyau, conduisant à la présence de spermatides avec un acrosome et un noyau double et à la production de spermatozoïdes incomplètement matures. La déviation de la spermiogénèse selon le deuxième mode pourrait rendre compte de certains arrêts de la spermatogénèse au stade spermatide avec oligotératospermie.

— *Données de pathologie animale.*

LA STERILITE GENETIQUE DU TAUREAU (198) est liée à *un gène récessif à pénétrance incomplète.* L'hypoplasie testiculaire est tantôt bilatérale, tantôt unilatérale, déterminant dans ce cas une simple réduction de la spermatogénèse qui peut être suffisante pour assurer la fécondité.

— Stanley et col. (39) ont récemment montré que l'apparition dans une SOUCHE DE RATS d'un *gène mutant autosomique dominant* est responsable d'une stérilisation des mâles par disparition progressive des cellules germinales à partir de la puberté. On observe également une diminution de la coloration de tous les téguments et une légère diminution du taux de la croissance.

Il y aurait une *perte de la sensibilité de l'épithélium germinal à FSH endogène,* produite pourtant à un taux normal.

— LA STERILITE DES HYBRIDES semble aussi se rapprocher des arrêts de la spermatogénèse observés en pathologie humaine (201) : la différenciation sexuelle du mulet est normale, ses testicules sont macro-

scopiquement normaux et malgré une activité sexuelle « brillante » (202), cet animal est stérile : la spermatogénèse s'arrête au stade spermatide.

2° **D'autres hypothèses** ont été soulevées par certains auteurs qui pourraient expliquer d'autres arrêts de la spermatogénèse et permettre le démembrement du groupe que nous avons présenté :

1. Mac Leod (195), puis Danezis (187) estiment que des *anomalies de la stéroïdogénèse leydigienne* peuvent être responsables de la production de spermatozoïdes anormaux ; de telles anomalies n'auraient aucune incidence sur la production de la testostérone et la virilisation de l'individu, mais influeraient sur la production des stéroïdes utiles « localement » à la maturation de la spermatogénèse.

2. On peut aussi envisager qu'un *trouble membranaire,* vasculaire ou tubulaire, puisse faire barrage au passage d'éléments nutritifs indispensables à l'achèvement de la spermatogénèse.

3. Dans l'étude précédemment citée, Mc Ilree (196) signale chez 4 autres malades la présence d'anticorps anti-spermatozoïdes. Une atteinte testiculaire uni ou bilatérale, même non perçue cliniquement, ou une atteinte du tractus génital pourrait déterminer au niveau du sang et du plasma séminal la *production d'anticorps* responsables de phénomènes d'agglutination des spermatozoïdes, et plus hypothétiquement d'une inhibition de la spermatogénèse.

EN CONCLUSION

De même qu'une meilleure connaissance des formes-frontières des grands syndromes de la pathologie testiculaire — dysgénésies et hypogonadismes hypogonadotrophiques essentiellement — nous a permis de leur rattacher certaines observations aux dépens des arrêts isolés de la spermatogénèse, une meilleure connaissance du caryogramme et de la méiose d'une part, de la stéroïdogénèse testiculaire d'autre part, peuvent contribuer à la partition future du groupe des arrêts de la spermatogénèse. Toutefois, en l'état actuel de nos connaissances, plusieurs arguments sont en faveur de l'autonomie de cette affection qui dans certains cas pourrait être considérée comme une forme de dégénérescence neurogerminale.

CHAPITRE III

LES APLASIES GERMINALES

(syndrome de DEL CASTILLO, TRABUCCO, DE LA BALZE)

A la suite des travaux de KLINEFELTER et col. et des précisions apportées par NELSON et HELLER (65), DEL CASTILLO, TRABUCCO et de LA BALZE (203) devaient décrire une nouvelle forme d'hypotrophie testiculaire primitive caractérisée à la biopsie testiculaire par l'*absence de toute cellule germinale,* les autres critères étant, d'après les auteurs argentins,

— réduction du diamètre tubulaire,
— absence d'épaississement de la paroi tubulaire,
— absence d'hyperplasie des cellules de LEYDIG,
— normalité de la différenciation sexuelle et de l'activité gonadotrope urinaire.

Une image analogue avait été décrite par CHARNY et MERANZE (4), que les promoteurs de la biopsie testiculaire avaient appelée ATROPHIE COMPLETE DE L'EPITHELIUM GERMINAL.

Le terme d'APLASIE GERMINALE proposé par WILKINS (17) est finalement préféré par la plupart des auteurs, pour caractériser un syndrome dont l'autonomie demeure par ailleurs discutée.

En effet, DEL CASTILLO et col. ont aussi proposé une hypothèse pathogénique séduisante — le défaut de migration des gonocytes primordiaux — qui, si elle était démontrée, aurait l'avantage de donner une assurance formelle sur l'existence et l'unité de ce syndrome.

Or, malgré de nombreux travaux expérimentaux, aucun fait n'est venu à ce jour confirmer l'hypothèse des auteurs argentins. On ne connaît aucune anomalie génétique capable de s'opposer à la migration des gono-

cytes primordiaux ni aucune embryopathie infectieuse, toxique, métabolique ou hormonale susceptible de provoquer leur destruction.

Nous sommes donc en présence d'une double incertitude sur la cause et l'existence même de ce syndrome, dont on peut se demander s'il a une réalité ou s'il ne constitue qu'un instantané histologique d'une ou de plusieurs autres affections déjà étudiées dans ce travail.

Pour 6 sujets toutefois, nous avons pu porter le diagnostic histologique d'aplasie germinale ; ces observations seront brièvement rapportées avant que nous envisagions la place des aplasies germinales par rapport à d'autres affections précédemment étudiées, et que nous puissions discuter de leur autonomie.

I. — ETUDE ANATOMOCLINIQUE

Nous avons observé 6 sujets âgés de 17 à 35 ans dont le spermogramme révélait une azoospermie et la biopsie testiculaire, l'absence de cellule germinale. Alors que 4 d'entre eux consultent pour stérilité, l'hypotrophie testiculaire constitue chez les autres une découverte d'examen systématique.

De l'étude anatomoclinique de ces 6 observations, se dégagent 5 caractères essentiels :

1) L'hypotrophie testiculaire est constante mais moins sévère qu'il n'apparaît dans la description de Del Castillo et que nous ne l'avons retrouvée dans la maladie de Klinefelter.

2) Il n'existe aucun signe d'hypoandrisme. Seule vaut d'être signalée la diminution du rapport BH/BT observée chez le sujet n° 101.

3) Des dystrophies squelettiques multiples et des troubles neuropsychiatriques sévères ne sont retrouvés que chez le malade n° 100, oligophrène, pour lequel peut être posé le diagnostic de dégénérescence neurogerminale.

Une stégocéphalie est signalée chez deux autres sujets.

4) L'activité gonadotrope des urines, estimée normale par Del Castillo, est élevée chez 4 des 6 malades que nous présentons.

5) La biopsie testiculaire nous a procuré des images en tous points comparables à celles décrites par Del Castillo.

TABLEAU IX

APLASIES GERMINALES

N°	NOMS	Age	% C. Chrom. + Caryotype	Diam. Tub.	Scl. Parois	Scl. T Interst.	C. Leydig	Act. gonado U.	Testes	Diff. Sex.	Dysmorphies Path. Correl.	Anomalies Neuro Psy. ou EEG
100	L.J. 4.699	17	1 XY	120	LAM	+	N	+ 80	32/14 D.G.	N	Stégocéphalie Hypertélorisme épicantus Pieds varus	* Oligophrénie E.E.G. : N.
101	F.C. 11.622	22	75 XX	115	0 rares TOT.	0	N	+ 80	40/15 D. O.G. (torsion)	BH/BT : 1,16	Stégocéphalie	E.E.G. : N.
102	H.A. 14.968	34	2	100	LAM	++	N	+ 40	35-20 D. 30-18 G.	N		E.E.G. : N.
103	L.P. 11.483	26	1 XY Transloc. 12-10	110	0	+	N	+ 40	37-17 D.G.	N	Stégocéphalie	
104	V.A. J.L.C.	33	1 XY	80	LAM	0	N	+ 10	N. de cerise D.G.	N		
105	H.M. C.S.	32	XY Sat. double chrom. 21	100	LAM	+	N	+ 60	N	N		

(*) Anomalie Neuropsychiatrique.

Toutefois :

— l'absence complète de toute cellule de la lignée germinale nous semble parfois difficile à affirmer, ce qui inciterait à se rallier à l'avis de Gouygou (2) et à ranger parmi les aplasies germinales les observations dont les lames ne montrent que de rares spermatogonies.

— La réduction du diamètre tubulaire ne semble pas aussi importante que ne l'a écrit Del Castillo.

Ces caractères anatomocliniques ne sont donc ni totalement conformes à la description de Del Castillo et col., ni strictement identiques d'une observation à l'autre.

II. — PLACE DES APLASIES GERMINALES PAR RAPPORT AUX AUTRES FORMES D'HYPOTOPHIE TESTICULAIRE

1) Aplasies germinales et lésions testiculaires acquises

De multiples agressions sont susceptibles de détruire l'épithélium germinal.

a) *les rayons X* n'ont aucune action sur les cellules de Leydig mais déterminent sur le tissu germinal des lésions qui varient avec la dose. Si une destruction des éléments les plus évolués est constante et suivie de récupération ultérieure, quand les doses ont été importantes, la destruction des cellules germinales est totale et la stérilité définitive.

L'aspect réalisé pourrait alors ressembler à celui de l'aplasie germinale décrite par Del Castillo, mais les circonstances sont telles que pareille exposition ne saurait passer inaperçue dans l'étude des antécédents du malade.

b) *les orchites* réalisent bien une destruction de l'épithélium germinal avec intégrité du tissu leydigien, mais la disparition des cellules séminales est rarement complète. Plus encore, les lésions portent sur les parois tubulaires, déterminent une hyalinisation qui conduit à la formation de nodules hyalins. Elles sont enfin très inégales d'un lobule à l'autre, réalisant un aspect bigarré qui ne correspond pas à celui décrit par Del Castillo. Enfin, si une orchite patente ne saurait passer inaperçue, l'existence de processus latents n'a pas été démontrée.

c) *les affections immunitaires* semblent peu susceptibles de provoquer une destruction totale de la spermatogénèse.

2) Aplasies germinales et affections du système nerveux

Si les anovulations d'origine hypothalamique avec inhibition ou conservation de la sécrétion des gonadotrophines sont de connaissance ancienne, l'existence de cas analogues chez l'homme a été mise en évidence par Milcou (205) et demeure peu étudiée : deux observations sont rapportées d'hommes antérieurement féconds, ayant présenté dans les suites d'un traumatisme crânien, une azoospermie avec à la biopsie, une image d'aplasie germinale sans lésion du parenchyme leydigien.

Des influx hypothalamiques pathogènes pourraient déterminer par voie sympathique une insensibilité de l'épithélium germinal à l'action des gonadotrophines. Certains traumatismes testiculaires ou périnéaux pourraient avoir les mêmes effets par le mécanisme d'un réflexe à relais hypothalamique.

Dans la mesure où le rôle du système nerveux serait démontré dans la génèse d'aplasies germinales acquises, il pourrait être admis dans la génèse de certaines aplasies germinales apparemment constitutionnelles.

Notre malade n° 100 présente des troubles neurologiques assez sévères pour qu'on puisse envisager une participation nerveuse dans la génèse de ses altérations testiculaires ; ou alors, une cause unique à la double polarité des lésions. De toute manière, le diagnostic de dégénérescence neurogerminale peut être porté.

S'il n'est pas encore admis par tous que des lésions nerveuses puissent déterminer une image d'aplasie germinale, pareille image peut être observée dans le cadre d'une dégénérescence neurogerminale. Ces faits, signalés par de nombreux auteurs et mentionnés dans notre étude, établissent un lien entre les différentes formes d'hypogonadismes.

3) Aplasies germinales et syndromes de Klinefelter

Bien que la classique « régression sertolienne » soit une constante de l'orchydodystrophie klinefeltérienne, l'aspect général de la coupe est ici bien différent ; les différents degrés de hyalinisation tubulaire, l'hyperplasie des cellules de Leydig donnent un aspect bigarré en tous points différent du monomorphisme des Aplasies germinales.

Toutefois :

• certains klinefelter — et surtout les faux — peuvent en certaines zones présenter :

— une hyalinisation plus discrète,

— des tubes à contenu sertolien plus nombreux,

— une hyperplasie leydigienne moins intense et plus diffuse...

tous aspects ne s'éloignant guère des images d'aplasie germinale.

• Inversement, dans certains cas d'aplasies germinales (obs. 101) :

— la hyalinisation peut être plus sévère et aboutir à la formation de quelques nodules hyalins,

— une hyperplasie leydigienne plus importante peut être retrouvée (Howard, 9) (50 % des cas).

Nous-mêmes avons eu quelque difficulté à poser le diagnostic de pseudo-klinefelter pour le malade n° 43. Celui d'aplasie germinale pourrait être douteux pour le malade n° 101.

• Les signes cliniques ne sont pas caractéristiques dans la totalité des cas de maladie de Klinefelter. Ils le sont encore moins dans le pseudo-syndrome de Klinefelter que, cliniquement, aucun élément ne permet de distinguer du Del Castillo... s'il existe.

• Le dosage de l'activité gonadotrope est trop imprécis pour permettre une distinction sûre. Les valeurs retrouvées peuvent n'être que modérément élevées dans le syndrome de Klinefelter. Inversement, elles peuvent être supérieures à la normale dans le syndrome de Del Castillo.

• Reste donc l'étude cytogénétique. Ferguson-Smith (204) signale que l'âge parental est encore plus élevé dans le syndrome de Del Castillo que dans le syndrome de Klinefelter et l'on sait que cette élévation est considérée comme un facteur de non-disjonction.

Toutefois, la recherche du corpuscule de Barr pratiquée chez 11 de ses 24 malades a été négative dans tous les cas.

Grumbach (60) dans une série de 14 observations « étiquetées » syndrome de Del Castillo retrouve une fois un sexe chromatinien féminin.

Nous avons fait cette recherche chez nos 6 malades.

— La chromatine sexuelle est absente chez 5 d'entre eux.

— Elle est présente chez le malade n° 101 (formule chromosomique féminine 46, XX).

La revue des 13 autres cas publiés dans la littérature, de sujets *phénotypiquement masculins et à caryotype* 46, *XX*, montre que l'histologie testiculaire est tantôt de type « Del Castillo », tantôt de type « Klinefelter », ce qui semble inciter à l'identification des 2 affections, dans ces cas tout au moins.

Ainsi, la recherche de la surcharge gonosomique ne permet-elle pas de séparer Klinefelter et Del Castillo.

— Si elle est négative, on peut hésiter entre Del Castillo et pseudo-Klinefelter.

— Si on retrouve une formule ou un clone 47, XXY le diagnostic de maladie de Klinefelter est porté, quel que soit l'aspect histologique.

— Les aspects observés chez les rares hommes à caryotype 46, XX incitent à l'identification des 2 affections.

Le problème des anomalies autosomiques sera abordé ultérieurement.

4) Aplasies germinales et arrêts de la spermatogenèse

Gouygou (2) confond les aplasies germinales et les arrêts de la spermatogénèse au stade spermatogonie, ce qui revient du reste à nier l'existence du syndrome de Del Castillo en tant que tel.

Klotz (1964) range les deux affections parmi les dysgénésies non klinefeltériennes du tube séminifère, sans toutefois suggérer leur identification.

Nous-même avons éprouvé quelque difficulté à classer le malade n° 105 parmi les observations d'aplasies germinales plutôt que dans la série des arrêts de la spermatogénèse. Il semble parfois difficile d'affirmer l'absence de toute cellule de la lignée germinale.

Quand l'aspect d'une lame fait évoquer le diagnostic d'aplasie germinale, la découverte de quelques éléments spermatogénétiques oblige à éliminer le diagnostic de syndrome de Del Castillo. On peut considérer alors qu'il s'agit d'un arrêt précoce et particulièrement sévère de la spermatogénèse, et, plus généralement, que les images d'aplasies ger-

minales pourraient correspondre à des instantanés histologiques d'arrêts de la spermatogénèse.

Il nous semble ressortir de ces quelques propos que la distinction n'est pas toujours aisée entre :

Aplasie germinale,

Arrêt de la spermatogénèse.

Pseudo-KLINEFELTER.

On peut de ce fait se demander s'il ne s'agit pas d'affections similaires mais de sévérité variable selon les cas et d'aspect variable selon le lieu du prélèvement.

5) Aplasies germinales et autres dystrophies testiculaires

Nous rappellerons simplement que le signe « aplasie germinale », ou « régression sertolienne totale » peut être observé sur des testicules d'impubérismes hypogonadotrophiques ou d'ectopies testiculaires, signant alors la gravité de la dystrophie glandulaire et la sévérité du pronostic fonctionnel.

III. — DISCUSSION SUR L'EXISTENCE DU SYNDROME DE DEL CASTILLO

Comme nous avons essayé de le montrer, l'image d'aplasie germinale peut s'observer dans toutes les anomalies de la maturation testiculaire (KLINEFELTER, Ectopies, Impubérismes, Arrêts précoces de la spermatogénèse, Dégénérescences neurogerminales) l'originalité du syndrome de DEL CASTILLO tenant à la fois à l'uniformité de la coupe (rarement notée dans les syndromes précités), à l'intégrité du tableau clinique, et à la normalité de l'activité gonadotrope urinaire. Ces 3 critères doivent être examinés tour à tour.

1° L'uniformité de l'aspect histologique :

a) tous les signes histologiques décrits par DEL CASTILLO ne sont pas retrouvés dans tous les cas par tous les auteurs. De la série publiée par HOWARD (9) et de multiples publications isolées qui ont suivi, il ressort qu'on peut observer :

— une réduction moins importante du diamètre tubulaire.

— une hyperplasie leydigienne,
— une élévation de l'activité gonadotrope urinaire,
— une hypotrophie testiculaire beaucoup plus discrète.

La lecture du tableau récapitulatif de nos 6 observations confirme cette hétérogénéité.

b) On peut se demander si l'absence de toute cellule séminale dans le parenchyme testiculaire est certaine dans tous les cas :

— Howard (9) a découvert dans un tube une spermatogénèse active alors que par ailleurs le diagnostic de syndrome de Del Castillo ne semblait faire aucun doute.

— Nous-mêmes avons eu quelque peine à affirmer dans tous les cas l'absence totale de cellule germinale.

— Les travaux de Bunge (44) ayant montré sur des coupes en série la présence d'une spermatogénèse active dans quelques tubes de Klinefelter, on peut se demander si une étude analogue chez les malades qui nous occupent, confirmerait le diagnostic d'aplasie germinale.

2° L'intégérité du tableau clinique est habituelle sauf pour nos malades n^{os} 100, atteint de dégénérescence neurogerminale, et 101, très gynoïde... mais elle est retrouvée dans d'autres affections (nombreux pseudoklinefelter, arrêts de la spermatogénèse) et ne saurait de ce fait constituer un signe distinctif.

3° La normalité de l'activité gonadotrope urinaire n'est trouvée que chez 2 de nos 6 malades ! c'est dire le crédit que l'on peut accorder à ce signe.

EN CONCLUSION

L'existence du syndrome de DEL CASTILLO nous paraît incertaine. Peut-être faut-il envisager le démembrement de ce syndrome et le rattachement de certaines observations à des affections voisines... d'existence parfois incertaine. Ces « faux DEL CASTILLO » éliminés, il manquerait encore aux « vrais DEL CASTILLO », s'ils existent, un *critère de reconnaissance sûr,* étiologique, biologique ou cytogénétique.

Sera-t-il fourni par les dosages radioimmunologiques des gonadotrophines ou par des études plus approfondies du caryotype ?

Les anomalies autosomiques notées chez 2 malades (obs. 103 et 105) doivent être soulignées bien que l'existence de telles anomalies ait été aussi enregistrée chez 2 pseudoklinefeltériens.

L'influence d'anomalies autosomiques dans la génèse d'affections testiculaires demeure à préciser.

ESSAI DE SYNTHESE NOSOGRAPHIQUE

ESSAI DE SYNTHESE NOSOGRAPHIQUE

Au terme de cette étude analytique des différentes formes d'anomalies de la maturation testiculaire, on doit essayer une synthèse provisoire des faits.

I. - Malgré l'imprécision qualitative et quantitative de la méthode classique de dosages de l'activité gonadotrope des urines, la classification de HELLER et NELSON (7) en hypogonadismes hypogonadotrophiques et hypergonadotrophiques établit une distinction fondamentale entre :

— *les impubérismes d'origine hypophysaire,* liés à un quelconque défaut de la sécrétion des gonadotrophines,

— et *les atteintes primitives de la gonade* qui sont par contre responsables d'une production accrue des gonadotrophines.

II. - L'impubérisme hypogonadotrophique avec dosages négatifs de l'activité gonadotrope des urines et aspect histologique de « testicule infantile pur » constitue la forme la plus pure parce que probablement totale de cette carence en gonadotrophines.

Doivent lui être rattachées certaines observations en tous points comparables sur le plan clinique mais qui comportent quelques variations dans les dosages des gonadotrophines urinaires ou les aspects histopathologiques.

— que l'activité gonadotrope des urines soit faible : et l'on peut tout de même porter le diagnostic d'impubérisme hypogonadotrophique (qui n'est pas forcément agonadotrophique).

— que l'aspect histopathologique soit celui d'un « testicule infantile scléreux » : et l'image demeure trop évocatrice du testicule impubère pour que le diagnostic puisse hésiter.

Doivent être rapprochées des impubérismes hypogonadotrophiques les observations de PUBERTES INACHEVEES : l'activité gonadotrope des urines peut être normale ou élevée ; l'examen histopathologique peut

montrer un début de maturation de l'épithélium germinal en même temps qu'un épaississement de la paroi tubulaire, mais :

— les signes cliniques,

— l'absence à l'examen histopathologique de cellules de LEYDIG différenciées,

— enfin la réactivité de la sécrétion leydigienne aux injections de gonadotrophines chorioniques...

... permettent ce rapprochement.

III. - A l'inverse, la maladie de KLINEFELTER à SEXE CHROMATINIEN POSITIF, que la formule chromosomique en soit 47, XXY ou une surcharge plus complexe ou un mosaïque, représente la forme-type des anomalies de la maturation testiculaire par atteinte primitive de la gonade. Si la physiopathologie n'en est pas encore parfaitement établie, la découverte de l'anomalie chromosomique en fournit une explication étiopathogénique satisfaisante.

Devraient être rattachées à la maladie de KLINEFELTER les observations d'orchidodystrophies ne comportant pas de surcharge gonosomique mais une altération quelconque des gonosomes même s'il devait s'avérer que l'orchidodystrophie n'est pas dans tous les cas la conséquence inéluctable de telle ou telle dysgonosomie.

Doivent être rapprochés de la maladie de KLINEFELTER les pseudo-syndromes de KLINEFELTER. Malgré l'absence de corpuscule chromatinien et d'anomalies gonosomiques, leur origine génétique, certaine dans les cas de dégénérescence neurogerminale ou d'atteinte familiale, est probable dans la plupart des autres cas. Peut-être une connaissance plus fine du caryogramme permettra-t-elle d'établir d'éventuelles anomalies dans la structure génique des gonosomes ou des autosomes.

IV. - Une fois rapprochés des formes typiques des hypogonadismes, ces aspects moins bien connus que sont respectivement pubertés inachevées et pseudo-syndromes de KLINEFELTER, il nous faut essayer de préciser la place des autres formes d'anomalies de la maturation testiculaire.

— L'ECTOPIE TESTICULAIRE était considérée il y a quelques années comme un simple accident de parcours. Quand elle était compliquée de stérilité, la nocivité de la malposition semblait la cause essentielle des lésions tubulaires. Il n'est pas sans intérêt de rappeler quelques constatations faites à propos de formes particulièrement sévères pour la spermatogénèse.

1) certaines formes coexistent avec un impubérisme hypogonadotrophique.

2) dans un tiers des cas la cryptorchidie bilatérale apparaît comme une dysgénésie tubulaire majeure.

3) des anomalies neuropsychiatriques sont retrouvées en association avec les ectopies comme avec les autres formes d'hypogonadisme masculin.

Les différents aspects des cryptorchidies permettent de « jeter un pont » entre les formes apparemment opposées des anomalies de la maturation testiculaire que sont impubérismes hypogonadotrophiques et hypotrophies testiculaires primitives.

— Une fois amputé de quelques observations qui doivent être rattachées soit aux carences en gonadotrophines — que la manifestation en soit pubertaire ou plus tardive — soit aux hypotrophies testiculaires primitives, le groupe des ARRETS ISOLES DE LA SPERMATOGENESE se présente comme une atteinte primitive de la lignée séminale.

— Concernant les APLASIES GERMINALES, le problème demeure entier. Si l'absence de toute cellule spermatogénétique est parfois difficile à affirmer à la lecture des coupes, il paraît encore plus hasardeux de transposer pareilles conclusions à l'ensemble du parenchyme testiculaire. Si la valeur du signe est si discutée, comment envisager avec certitude l'existence d'un syndrome autonome d'aplasie germinale ?

V. - *Les altérations du système nerveux* représentent la toile de fond de ces différentes anomalies. Elles ne sont ni constantes ni univoques : leur fréquence n'en est pas moins remarquable dans les différentes formes. De plus, avons-nous noté dans les affections dégénératives du système nerveux central, dégénérescences tapétorétiniennes et dégénérescences spinocérébelleuses essentiellement, la fréquence et le polymorphisme de l'hypogonadisme qui peut revêtir indifféremment l'un quelconque des aspects que nous avons envisagés tout au long de cette étude.

De la notion de dégénérescence neurogerminale doit être rapproché ce que nous avons signalé des altérations neuropsychiatriques dans les impubérismes hypogonadotrophiques et, semble-t-il, dans les arrêts isolés de la spermatogénèse.

VI. - L'unité est aussi dans la conséquence à peu près inévitable de ces différentes anomalies, la STERILITE qui semble au-dessus de nos ressources thérapeutiques.

CONCLUSIONS

Nous avons retenu 105 observations de sujets qui consultaient pour stérilité du couple ou hypotrophie gonadale et qui présentaient une anomalie de la maturation testiculaire.

Les faits cliniques, histopathologiques et neuropsychiatriques ont été confrontés dans le but d'une meilleure connaissance des relations existant entre ces différentes formes.

La classification des hypogonadismes en hypo et hypergonadotrophiques demeure justifiée et susceptible d'être précisée par les méthodes de dosages radioimmunologiques des gonadotrophines.

L'impubérisme « agonadotrophique » et la maladie de KLINEFELTER, formes les plus pures de ces deux types d'hypogonadismes, ne sauraient résumer la totalité des anomalies de la maturation testiculaire.

Doivent en être rapprochées, d'une part les pubertés inachevées, d'autre part les scléro-hyalinoses primitives à caryotype normal, au nombre desquelles figurent les formes les plus caractéristiques des dégénérescences neurogerminales. Les rares observations d'hypotrophies testiculaires primitives à sexe chromatinien normal mais présentant une anomalie gonosomique autre que la surcharge nous semblent à rattacher à la maladie de KLINEFELTER.

Les arrêts isolés de la spermatogénèse apparaissent comme un groupe homogène d'atteinte primitive de la lignée séminale.

Par contre, l'absence de toute cellule germinale nous paraît un signe difficile à affirmer et de valeur discutable ; de ce fait, l'existence d'un syndrome autonome d'aplasie germinale nous paraît encore plus douteuse.

A propos des différentes formes d'anomalies de la maturation testiculaire, nous avons souligné la fréquence des polydystrophies et des altérations neuropsychiatriques. Cette constatation permet d'étendre aux impubérismes hypogonadotrophiques la notion de dégénérescence neurogerminale proposée par notre maître Jean VAGUE.

La stérilité qui motive la consultation de la plupart de ces hommes apparaît au-dessus de nos ressources thérapeutiques. Même dans les cas de carence pré-pubertaire en gonadotrophines, la stimulation par les H.M.G. ne semble pas plus efficace sur la spermatogénèse que les traitements plus anciens par les gonadophines chorioniques ou sériques.

BIBLIOGRAPHIE

ETUDES GENERALES

1 — Amelar (R.D.). — Infertility in men. — 1 vol. 150 p. F.A. Davis Company publish. Philadelphia.

2 — Bayle (H.) et Gouygou (C.). — La stérilité masculine. — 1 vol. 426 p. Association française d'Urologie éd.

3 — Charny (C.W.). — Testicular Biopsy. — *J.A.M.A.,* 115, 1.429-1.433 (1940).

4 — Charny (C.W.) and Meranze (D.R.). — Testicular biopsy. Further studies in male infertility. — *Surg. Gynec. et Obst.* 1942, *74,* 836-842.

5 — Charny (C.W.). — Refletion on testicular biopsy. — *Fert. Ster.* 1963, *14,* 610-616.

6 — Heller and Heller (E.J.). — *J. Clin. Investigation,* 1939, *18,* 171. Cité d'après Henry.

7 — Heller (C.G.), Nelson (W.O.). — Classification of male hypogonadism and a discussion of the pathologic physiology, diagnosis and treatment. — *J. Clin. Endoc.* 1948, *8,* 345-366.

8 — Henry (R.). — *Ann. Biol. Clin.* 1954, *12,* p. 25.

9 — Howard (R.P.), Sniffen (R.C.), Simmons (F.A.), Albright (F.). — Testicular deficiency ; a clinical and pathology study. — *J. Clin. Endoc.* 1950, *10,* 121-186.

10 — Sniffen (R.C.). — Histology of the normal and abnormal testis at puberty. — *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1952, *55,* 609-618.

11 — Tillinger (K.G.). — Testicular morphology. — *Acta Endoc.* 1957, suppl. 30, 1-192.

12 — Vague (J.). — La différenciation sexuelle humaine. Ses incidences en pathologie. — Masson édit. Paris, 1953.

13 — Vague (J.), Bernard (P.), Pache (R.), Coulomb (J.), Muratore (R.), Delboy (C.), Venaud (G.). — Les dégénérescences neurogerminales. — *Sem. Hôp.* 1960, *36,* 1.348-1.353.

14 — Vague (J.), Bernard (P.), Pache (R.), Lieutaud (R.), Mattei (A.). — Altérations de la spermatogénèse et lésions nerveuses chez l'homme. — *Rev. Eur. Endocr.* 1965, *1,* 127-176.

15 — Vague (J.), Bernard (P.M.), Mattei (A.), Luciani (J.M.). — Troubles de la spermatogénèse. — *E.M.C. Glandes* 1968, *3,* 1-8.

16 — Vauzelle (J.L.). — La biopsie testiculaire dans les affections non tumorales du testicule. — *Thèse* Médecine, Lyon 1962.

17 — Wilkins (L.). — The diagnosis and treatment of endocrine disorders in childhood and adolescence. — 1 vol. Ed. Thomas Publisher.

18 — Weyeneth (R.). — Die Hodens Biopsie. — *Gynecologia,* 1952, Suppl. 134.

COLLOQUES ET CONGRES

— In *Spermatogénèse et Système nerveux.*
Path. et Biol. 1963, vol. *11,* n° 21-22.

19 — Klein (D.), Ferrier (P.), Ammann. — La génétique de l'ectopie testiculaire, p. 1.214-1.221.

20 — Raboch (J.). — Etude des syndromes pseudoklinefeltériens, p. 1.251-1.257.

21 — Simonin (R.), Stahl (A.), Roux (H.). — Les anomalies chromosomiques dans le syndrome de Klinefelter, p. 1.178-1.179.

22 — Simonin (R.), Trifaud (A.), Bernard (P.), Scotto (J.C.). — La spermatogénèse de l'ectopie testiculaire, p. 1.222-1.223.

23 — Soulairac (A.), Soulairac (M.L.). — Le contrôle nerveux de la spermatogénèse, p. 1.210-1.213.

— In *Colloque sur la fonction endocrine du testicule.*
Masson, Paris, 1957.

24 — Bricaire (H.), Belaisch (J.). — Dyspubérisme et syndrome de Klinefelter, p. 355-365.

25 — Charny (C.W.). — Anomalies du développement morphologique du testicule dans la puberté et la prépuberté (application à l'étude des oligospermies), p. 439-451.

26 — Gilbert-Dreyfus, Savoie (J.C.), Sebaoun (J.). — Les impubérismes gonadiques et gonadotrophiques, p. 335-354.

27 — Savoie (J.C.). — Evolution morphologique et histochimique du testicule chez le nourrisson et chez l'enfant, p. 19-30.

— In *Actualités Endocrinologiques, VIII*
Journées Endocrinologiques de la Pitié. — L'Expansion édit. Paris, 1967.

28 — Bertrand (J.), Orgiazzi (J.), François (R.), Jeune (M.). — Les pubertés retardées essentielles, p. 213-229.

29 — Decourt (J.), de Gennes (J.L.), Michard (J.P.), Raymond (J.P.). — L'eunuchoïdisme hypogonadotrophique. Etude clinique et biologique, p. 143-158.

30 — Franchimont (P.), van Cauwenberge (H.). — Le dosage des gonadotrophines et son application à la pathologie testiculaire, p. 73-86.

31 — Gilbert-Dreyfus, Sebaoun (J.), Schaison (G.), Dray (F.). — Le testicule dans l'hémochromatose idiopathique, p. 245.

32 — Guinet (P.), Vauzelle (J.L.), Robert (M.), Evreux (J.C.). — Un cas d'eunuchoïdisme hypogonadotrophique avec spermatogénèse suivi pendant 15 ans et traité par les gonadotrophines à fortes doses, p. 209-211.

33 — Janczewski (Z.), Bablok (L.). — L'eunuchoïdisme hypogonadotrophique. Aspects histopathologiques, p. 159-168.

34 — Josso (N.), Nezeloff (C.). — Histologie du testicule du nourrisson et de l'enfant, p. 7-16.

35 — Klein (M.). — Le testicule humain adulte. Les structures histologiques et leurs variations, p. 17-33.

36 — Teter (J.). — L'hypogonadisme masculin primitif étudié chez des jeunes garçons et adolescents (les aspects histocliniques et cytogénétiques), p. 131-142.

37 — Tronchetti (F.), Marescotti (V.), Carcinelli (A.), Menchini (G.F.). — La testostérone plasmatique et urinaire dans les hypogonadismes mâles, p. 87-96.

38 — Vague (J.), Bernard (P.M.), Mattei (A.). — Les immaturations spermatiques, p. 251-260.

— In *Proc. of IIIrd Int. Congress of Endocrinology Mexico 1968. Excerpta Medica* édit.

39 — Stanley (A.J.), Gumbreck (L.G.), Allison (J.E.), Easley (R.B.). — A dominant mutant gene producing sterility and restriction of color pattern in the male rat, 286.

40 — Kalra (S.P.), Prasard (M.R.N.), Uberoi (N.K.). — Pattern of recovery of pituitary gonadotrophins in intact male rats following long term treatment with œstrogen, 469.

41 — De Martino (C.), Fabrini (A.), Frajese (G.) and Conti (C.). — Ultrastructural study of the squential morphologic steps of development from spermatids to spermatozoa in man, 56.

A propos du syndrome de Klinefelter

42 — Barr (M.L.). — The natural history of Klinefelter's syndrome. — *Fert. and Ster.* vol. *17,* juillet-août 1966, p. 429-441.

43 — Bradbury (J.T.), Bunge (R.G.), Boccabella (R.A.). — Chromatin test in Klinefelter's syndrome. — *J. Clin. Endoc.* 1956, *16,* 689.

44 — Bunge (R.G.), Bradbury (T.). — New concepts on Klinefelter's syndrome. — *J. Urol. 76,* 1956, p. 758.

45 — Codaccioni (J.L.), Luciani (J.M.), Arnaud (A.), Balozet (P.). — Adénome thyroïdien toxique et dysgénésie testiculaire mosaïque 45 X/46 XY. — *Ann. Endocr.* A paraître.

46 — Decourt (J.), Jayle (F.), Michard (J.P.), Drosdowsky (M.). — Etude de de la F. leydigienne du testicule dans 12 cas de Syndrome de Klinefelter. — Soc. Endoc. Séance du 9 nov. 1961.

47 — Decourt (J.) et col. — L'orchidodystrophie polygonosomique. A propos de 21 observations. — *Sem. Hôp. Paris* 1962, *38,* 1.249-1.265.

48 — Decourt (J.), Michard (J.P.), de Gennes (J.L.), Sarrazin Davila (L.E.). — La forme eunuchoïde de la maladie de Klinefelter. — In *Act. Endocr.* 1966. Expansion Scient. Ed. Paris, p. 45-62.

49 — Decourt (J.), Guinet (P.). — Les états intersexuels. — 1 vol. 332 p., 1962. Libr. Maloine édit. Paris.

50 — De La Balze (F.A.), Moreno Azorero (R.). — Spermatogénèse et étude génétique de la maladie de Klinefelter « chromatine ». — *Path. et Biol. 11,* p. 1.232-1.238.

51a — De La Balze (F.A.), Gurtman (A.I.), Janchez (M.), Garrido (M.C.), Arrillaga (F.). — Etiopathogénie des liaisons testiculaires dans le Syndrome de Klinefelter avec chromatine sexuelle +. — *Ann. Endoc. 24,* 1963, 1, 1-15.

51b — De La Chapelle (A.). — Sex chromosom abnormalities among the mentally defective in Finland. — *J. Ment. Defic. Res.* 1963, *7,* 129-146.

52a — Duprez (A.). — Les dysgonosomies mâles. — L'Expansion édit. 1 vol. Paris, 1965.

52b — Ellenbogen (B.K.), Rayan (J.M.S.). — Eunuchoïdism in identical twins with congenital fusion of the thoracic vertebrae. — *Brit. Med. J.* 1955, 2, 712.

53 — Ferguson-Smith (M.A.), Lennox (B.), Mack (W.S.) and Stewart (J.S.S.). — Klinefelter's syndrome : frequency and testicular morphology in relation to nuclear sex. — *Lancet* 2, 167 (1957).

54 — Ferguson-Smith (M.A.). — The prepuberal testicular lesion in chromatin positive Klinefelter's syndrome (Primary micro-orchidism) as seen in mentally handicaped children. — *Lancet* 1959, *1,* 219-222.

55 — Florentin (P.), Neimann (N.), Rauber (G.), Pierson (M.), Duprez (A.). — Etude du testicule klinefeltérien et déductions physiopathologiques. — *Annales d'Anat. Path.* IX, 1964, n° 2, p. 143-163.

56 — Futterweit (W.). — Spermatozoa in seminal fluid of a patient with Klinelfer's syndrome. — *Fert. and Ster. 18,* 4, 1967, 492-496.

57 — Gilbert-Dreyfus, Zara, Sebaoun (J.), Belaisch (J.). — A propos d'un cas de Klinefelter à sexe chromosomial féminin. Essai d'interprétation nosologique des syndromes de Klinefelter. — *Sem. des Hôp. Paris,* 1958, *34,* 1.304.

58 — Gilbert-Dreyfus, Sebaoun (J.), Malinsky (M.). — Histoire naturelle de la maladie de Klinefelter. — *Rev. Fr. d'End. Cl. V,* n° 6, p. 465-490.

59 — Grumbach (M.M.), Blanc (W.A.), Engle (E.T.). — Sex chromatin pattern in seminiferous tubule dysgenesis and in other testicular disorders ; relationship to true hermaphrodism and to klinefelter's syndrome. — *J. Clin. Endoc.* 1957, *17,* 703-736.

60 — Grumbach (M.M.), Barr (M.L.). — Cytologic tests of chromosomal sex in relation to sexual anomalies in man. — *Rec. Prog. in Horm. Res.* 1958, *14,* 255-334.

61a — Grumbach (M.M.). — *Rec. Progr. Hormones Res.,* 1961, *17,* 91.

61b — Hamerton (J.L.), Jaegiello (G.N.) and Kirman (B.H.). — Sex chromosom abnormalities in a population of mentally defective children. — *Brit. Med. J.* 1962, *1,* 220-223.

61c — Israelson (W.J.) and Taylor (A.J.). — Chromatin positive presumed Klinefelter's syndrome. Survey of boys in London Schools for educationally subnormal children. — *Brit. Med. J.* 1961, *4,* 633-635.

62 — Jacobs (P.A.), Strong (J.A.). — A case of human intersexuality having a possible XXY sex determining a mechanism. — *Nature,* 1959, *183,* 302.

63 — Kaplan (H.), Aspillaga (M.), Shelley (T.F.), Gardner (L.I.). — Possible fertility in Klinefelter's syndrome. — *Lancet* 2, 1963, n° 7279, *1,* p. 506.

64a — Klinefelter (H.F.), Reifenstein (E.C.), Albright (F.). — Syndrome caracterised by gynecomastia, aspermatogenesis without aleydigism, and increased secretion of follicle stimulating hormone. — *J. Clin. Endoc.* 2, 1942, 615-627.

64b — Mac Lean (N.), Mitchell (J.M.), Harnden (D.G.), Williams (J.), Jacobs (P.), Buckdon (K.E.), Baikie (A.G.) and Court-Brown (W.N.). — A survey of chromosome abnormalities among 4 714 mental defectives. — *Lancet,* 1962, *1,* 293.

64c — Moore (K.L.). — Sex reversal in newborn Babies. — *Lancet,* 1959, *1,* 217.

64d — Mosier (H.D.), Scot (L.W.), Cotter (C.). — The frequency of positive sex chromatin pattern in males with mental deficiency. — *Pediatries,* 1960, *25,* 291.

55 — Nelson (W.O.), Heller (C.G.). — Hyalinisation of the seminiferous tubules associated with normal or failing leydig cells function. Microscopic picture in the testis and associated changes in the breast. — *J. Clin. Endoc. Met.* 1945, *5*, 13-26.

56 — Nelson (W.O.). — Sex differences in human nuclei with particular reference to the Klinefelter's syndrome, gonadal agenesis and other types of hermaphrodism. — *Acta Endoc.* 1956, *23*, 227-245.

57 — Niermann (H.). — Spermiogenese bein Klinefelter syndrome.

68a — Overzier (C.). — Considérations sur le syndrome de Klinefelter. — *Rev. Méd. Dijon* 1968, *III*, 2, p. 13-99.

68b — Pasqualini (R.Q.), Vidal (G.) and Bur (G.E.). — Psychopathology of Klinefelter's syndrome. — *Lancet* 1957, *2*, 165-167.

68c — Prader (A.), Schrider (J.), Francis (J.M.) and Sublin (W.). — Frequency of the true (chromatin positive) Klinefelter's syndrome in a mental deficiency hospital. — *Lancet*, 1958, *1*, 928.

69 — Plunkett (E.R.), Barr (M.L.). — Testicular dysgenesis, affecting the seminiferous tubules principally, with chromatine-positive nuclei. — *Lancet*, 1956, *2*, 853.

70 — Rivière (J.), Lasserre (M.), Kermarec (J.), Laubie (B.), Latapie (J.L.), Moreau (P.). — Vrais et faux syndromes de Klinefelter. — *Presse Méd.* 1964, *43*, 2.511-2.513.

71 — Sohval (A.R.). — Sex chromatin, chromosomes, and male infertility. — *Fert. and Ster.*, 1963, 14/2, 180-207.

72 — Stahl (A.), Luciani (J.M.), Nicolino (J.), Mattei (A.), Vague (J.). — Maladie de Klinefelter à mosaïque XY-XXY double satellite sur le chromosome 13. — *Ann. Endocr.* 1966, *27*, n° 2, 147-154.

73 — Steinberger (E.), Smith (K.D.), Perloff (W.H.). — Spermatogenesis in Klinefelter's syndrome. — *J. of Clin. Endoc.* 1965, *25*, n° 10, 1.325-1.330.

74 — Stewart (J.S.S.), Mack (W.S.), Govan (A.D.T.), Ferguson-Smith (M.A.), Lennox (B.). — Klinefelter's syndrome. — *Quart. J. Med.* 1959, *28*, 561.

75 — Teter (J.), Saper (J.), Janczewski (Z.), Nadworny (J.). — Troubles du développement somatosexuel dans les cas de dystrophie myotonique et de myotonie congénitale. — *Endok. Polska* 1960, *11*, 13.

76 — Vague (J.), Simonin (R.), Stahl (A.), Muller (M.), Payan (H.), Fenasse (R.). — Syndrome de Klinefelter, débilité mentale, discrète atrophie cérébrale, Caryotype XXYY. — *Ann. Endocr.* 1961, *22*, 988-994.

77 — Vague (J.), Nicolino (J.), Monneron (A.), Bernard (P.J.). — Maladie de Klinefelter et hypopituitarisme. — *Ann. Endoc. 24*, 1963, 579-581.

78 — Warburg (E.). — Fertility in Klinefelter's syndrome. — *Ugeskr. Loeg.* 1962, *124*, 35, 1.265-1.276.

79 — Warburg (E.). — A fertile patient with Klinefelter's syndrome. — *Acta Endoc.* 1963, *43*, 13-26.

80 — Zuppinger (K.), Engel (E.), Forbes (A.P.), Mantooth (L.), Claffey (J.). — Klinefelter's syndrome. A clinical and cytogenic study in twenty four cases. — *Acta Endoc.* 1967, supp. *113*, acc. vol. 54, p. 1-48.

A propos de troubles électroencéphalographiques dans la maladie de Klinefelter

81 — Caraguel (M.). — Les anomalies électroencéphalographiques dans le syndrome de Klinefelter. — *Thèse* Médecine, Marseille, 1968.

82 — Dumermuth (G.). — E.E.G. Untersuchungen beim jugendlichen Klinefelter syndrom. — *Helv. Paediat. Acta* 1961, *16,* p. 702-706.

83 — Hambert (G.). — Positive sex chromatin in men with epilepsy. — *Acta Med. Scand.* 1964, 175/5, p. 663-665.

84 — Hambert (G.) et Torsten (S.). — The electroencephalogram in the Klinefelter's syndrome. - *Acta Psychiatr. Scand.* 1964, 40/1, p. 28-36.

85 — Prader (A.), Schneider (J.), Zübelin (W.), Frances (J.M.) et Ruedi (K.). — Die Hënfigklit des echten, chromatin positiven Klinefelter syndroms und seine Beziehungen zum Schwachsinn. — *Schw. Med. Wochensch.* 1958, *88,* p. 917-920.

86 — Takei (H.), Asaka (A.), Takemura (S.), Inouye (E.). — Sex chromosomes of japanese epileptics. — *Lancet* n° 7540 1/1968, p. 478.

A propos de la dystrophie musculaire myotonique

87 — Christy (N.P.), Drucker (W.D.), Blanc (W.A.). — Structure and function of the testis in myotonic muscular dystrophy. — Pr. of 2nd Int. Congr. of Endoc. London 1964, p. 1.294-1295.

88 — Clarke (B.G.), Shapiro (S.), Monroe (R.G.). — Myotonia atrophica with testicular atrophy. — *J. Clin. endoc.* 1956, *16,* 1.235-1.244.

89 — Decourt (J.), Michard (J.P.), Ghnassia (J.P.). — Les altérations testiculaires de la myopathie myotonique. — *Path. Biol.* 1963, *11,* n° 21-22, 1.294-1.300.

90 — Drucker (W.D.), Blanc (W.A.), Rowland (L.), Grumbach (M.M.), Christy (N.P.). — The testis in myotonic muscular dystrophy : a clinical and pathologic study with a comparison with the Klinefelter's syndrome. — *J. Cl. Endoc.* 1963, *23,* 59-75.

91 — Marshall (J.), Thomas (P.K.). — The nuclear sex chromatin pattern in dystrophia myotonica. — *Lancet* 1958, 1.209.

92 — Muldal (S.), Ockey (C.H.). — Muscular dystrophy and deletion of the *Y. chromosoma.* — *Lancet* 1961, *2,* 601.

A propos des mosaïques XO/XY

93 — De La Chapelle (A.), Hortling (H.). — XY/XO mosaïcism. — *Lancet* 1962, *2,* 783-784.

94 — Ferrier (P.), Ferrier (S.), Klein (D.), Fernex (C.). — XY/XO mosaïcism. — *Lancet* 1963, *1,* 54.

95 — Gripenberg (L.), Ferland (A.). — A boy with an XO/XY karyotype. — *Hereditas* 1965, *53,* 421-422.

96 — Jackson (W.P.U.), Hoffman (M.), Makda (M.). — The 45, XO/46, XY mosaïc intersex syndrome. — *J. Med. Genet.* 1966, *3,* 23-32.

97 — Ross (G.T.), Holland (J.M.), Kiser (W.S.), Douglas (E.W.). — XO/XY chromosal mosaïcism and extra genital stigmata of Turner's syndrome in a phenotypic male. — *J. Clin. End. and Met.* 1965, *25,* 141-145.

A propos des impubérismes hypogonadotrophiques

98 — Albert (A.), Underdahl (L.O.), Greene (L.F.) and Lorenz (N.). — Male hypogonadism. IV testis in prepubertal or pubertal gonadotropic failure. — *Proc. Staff. Meeting Mayo Clin.* 1954, *29,* 131-136.

99 — Albert (A.), Underdahl (L.O.), Greene (L.F.) and Lorenz (N.). — Male hypogonadism : VI. The testis in gonadotropic failure in adults. — *Proc. Staff. Meet. Mayo Clin. 29,* 368-371.

100 — Albert (A.), Underdahl (L.O.), Greene (L.F.) and Lorenz (N.). — Male hypogonadism : VII. The testis in partial gonadotropic failure during puberty (lack of luteinizing hormone only). — *Proc. Staff. Meet. Mayo Clin.* 1955, *30,* 31-43.

101 — Bartter (F.C.), Sniffen (R.C.), Simmons (F.A.), Albright (F.), Howard (R.P.). — Effects of chorionic gonadotrophin (APL) in male « eunuchoidism with low follicle stimulating hormone » aqueous solution versus oil and beeswax suspension. — *J. Clin. Endocr. a metabol.* 1952, *12,* 1.532-1.550.

102 — Biben (R.L.), Gordan (G.S.). — Familial hypogonadotropic eunuchoidism. — *J. Clin. Endoc.* 1955, *15,* 931-942.

103 — Charny (C.W.), Conston (A.S.), Meranze (D.R.). — Preadolescent hypogonadism and infertility. — *F. a. St.* 1953, *4,* 518.

104 — Charny (C.W.), Conston (A.C.), Meranze (D.R.). — Development of the testis. A histological study from birth to maturity with some notes on abnormal variations. — *Fert. and Ster.* 1952, *3,* 461-480.

105 — Charny (C.W.), Conston (A.S.), Meranze (D.R.). — Testicular developmental histology. — *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1952, *55,* 597-608.

106 — Decourt (J.). — Les impubérismes. — *Revue du Praticien* 1955, *V,* n° 10, 989-1.010.

107 — De La Balze (F.A.), Mancini (R.E.), Arrillaga (F.C.), Andrada, Vilar, Gurtman, Davidson. — Puberal maturation of the normal human testis. A histologic study. — *The Jl of C. Endoc. a Metab.* 1960, *20,* 266-285.

108 — Foss (G.L.). — Report on fertility after virilization with androgens in a man with minute testicles and eunuchoidism. — *J. Repr. Fertility* 1964, *7,* 373-382.

109 — Gilbert-Dreyfus, Savoie (J.C.), Sebaoun (J.). — L'impubérisme hypogonadotrophique masculin. — *Sem. Hôpt.* 1956, *61,* 6, 267-281.

110 — Heller (C.G.), Nelson (W.O.), Hill (I.C.), Henderson (E.), Maddock (W.O.), Jungck (E.C.). — The effect of testosterone administration upon the human testis. — *J. Clin. Endoc.* 1950, *10,* 816.

111 — Hurxthal (L.M.), Bruns (H.J.), Musulin (N.). — Development of spermatogenesis in hypogonadism. — *J. Clin. Endocr.* 1949, *9,* 1.245.

112 — Lytton (B.), Kase (N.). — Effects of human menopausal gonadotrophin on eunuchoidal male. — *The N. Engl. J. of M.* 1966, *274,* n° 19, 1.061-1.064.

113 — Maddock (W.O.), Nelson (W.O.). — The effects of *chorionic gonadotrophin* in adult man. Increased œstrogen and 17 ketosteroid excretion, gynecomastia, Leydig cell stimulation, and *seminiferous tubule damage.* — *J. Clin. Endoc.* 1952, *12,* 985-1.007.

114 — Mc Cullagh (E.P.), Beck (J.C.), Schaffenburg (C.A.). — A syndrome of eunuchoidism with spermatogenesis. Normal urinary FSH and low or normal LH. — *J. Clin. Endoc. and Metab.* 1953, *13,* 489-509.

115 — Nelson (W.O.). — Some problems of testicular function. — *J. of Urology* 1953, *69,* 325-338.

116 — Nelson (W.O.), Heller (C.G.). — The testis in human hypogonadism. — *Rec. Prog. Hormone Res.* 1948, *3,* 197-227.

117 — Nielsen (R.I.), Sniffen (R.C.), Simmons (F.A.), Albright (F.), Henneman (P.H.). — Prolonged human chorionic gonadotropin therapy in male « eunuchoidism with low FSH ». — *J. Clin. Endoc.* 1956, *16,* 968.

118 — Nowakowski (H.). — Diagnosis and therapy of male hypogonadism. — *Acta Endoc.* 1957, suppl. 31, 117-148.

119 — Paulsen (C.A.). — The testes. — Text - book of Endocrinology. — W.B. Saunders Co. 3rd Ed. 1962.

120 — Savoie (J.C.). — La puberté différée hypophysaire. — Entr. de Bichat 1954, 391-394.

121 — Savoie (J.C.), Gilbert-Dreyfus. — L'impubérisme hypogonadotrophique. II. Etude morphologique et histochimique des biopsies testiculaires. — *Sem. des Hôp.* 1956, *61,* 282-289.

122 — Scherman (J.), Collet (A.B.), Nunes Esteves (R.). — Eunuchoïdisme hypogonadotrophique idiopathique. — *Rev. Franç. Endoc. Clin.* 1964, *5,* 283-307.

123 — Sniffen (R.C.), Howard (R.P.), Simmons (F.A.). — The testis. IV. Idiopathic eunuchoidism with low FSH. Testicular changes secondary to lesions in or near the pituitary and secondary to œstrogen therapy. — *Arch. Path.* 1954, *57,* 464-480.

124 — Sohval (A.R.), Soffer (L.J.). — Congenital testicular deficiency. I. Absence of spermatogonia, Sertoli and Leydig cells as a cause of eunuchoidism with cryptorchidism. — *J. Clin. Endoc. and Metab.* 1952, *12,* 9, 122.

125 — Vague (J.), Mattei (A.), Bernard (P.), Lieutaud (R.), Alerini (P.), Papy (J.J.). — Les dégénérescences neurogerminales à relai hypophysaire. Journées Endocrinologiques de la Pitié, 1969. — *Act. Endocr.* X, p. 15-28. L'Expansion Ed., Paris.

A propos des dégénérescences tapétorétiniennes

126 — Alstrom (C.H.), Hallgren (B.), Nilsson (L.B.), Asander (H.). — Retinal degeneration combined with obesity, diabete mellitus and neurogenous deafness. A specific syndrome (not hytherto described) distinct from the Laurence-Moon-Bardet-Biedl syndrome. — *Acta psychiatr. et Neurol. Scandin.* 1959, suppl. 129, *34.*

127 — Bardet (G.). — Syndrome d'obésité infantile avec polydactylie et rétinite pigmentaire. — *Thèse* Paris, 1920.

128 — Bell (J.). — The treasury of human inheritance. Vol. V. Hereditary genital anomalies. Part. III. The Laurence-Moon-Biedl Syndrome. — Cambridge. Univ. Press, 1958, 51-96.

129 — Biedl. — Ein Geschwisterpaar mit adiposogenitaler dystrophie. — *Dtsch Med. Wschr.* 1922, *48,* 1.630.

130 — Cockayne (E.A.), Krestin (D.), Sorsby (A.). — Obesity, hypogenitalism, mental retardation, polydactyly and retinal pigmentation. — The Laurence-Moon-Biedl Syndrome. — *Quart. J. Med.* 1935, *4,* 93.

131 — Codaccioni (J.L.), Mattei (A.), Jubelin (J.), Carlon (N.), Luciani (J.M.). — Hypotrophie testiculaire primitive chez deux frères atteints de diabète infantile, atrophie optique familiale et surdité neurogène pour l'un. Caryotype 46, XY. Satellite double sur un chromosome du groupe D. — *Annales d'endocrino.* 1969, *30,* 669-676.

132 — Franke (C.). — The gonads in Laurence-Moon-Bardet-Biedl Syndrome. — *J. Clin. Endocr.* 1950, *10,* 108-112.

133 — Klein (D.). — Sur quelques variétés cliniques et génétiques du syndrome de Bardet-Biedl. — *Revue d'otoneuroophtalmologie,* 1968, n° 3, tome *XL,* p. 125-144.

134 — Laurence (J.Z.), Moon (R.C.). — Four cases of retinitis pigmentosa occuring is the same family, and accompanied by general imperfections of development. — *Ophtal. Rev.* (London), 1866, *2,* 32-41.

135 — Oettle (A.G.), Rabinovitz (D.), Seftel (H.I.). — The Laurence-Moon Syndrome with germinal aplasia of the testis : report of a case and review. — *J. Clin. Endocr.* 1960, *20,* 683-699.

136 — Roth (A.A.). — Familial eunuchoidism : The Laurence-Moon-Biedl Syndrome. — *J. Urology,* 1947, *57,* 427-442.

137 — Warkany (J.), Fraveuberger (C.), Mitchell (A.J.). — Heredofamilial deviations. The Laurence-Moon-Biedl Syndrome. — *Am. J. Dis.* 1937, *53,* 455-470.

A propos des hérédodégénérations spinocérébelleuses

138 — Bernard-Weil (E.), Endtz (L.J.). — Sur un cas familial de dégénération spinocérébelleuse avec eunuchoïdisme hypogonadotrophique. Considérations pathologiques et méthodologiques. — *Presse Méd.* 1962, *70,* 524-526.

139 — Boudin (G.), Barbizet (J.), Pépin (B.), Wiart (J.P.). — Hérédoataxie cérébelleuse, arachnodactylie et hypogonadisme. — *Bull. Soc. Méd. Paris,* 1960, *76,* 908-912.

140 — Cooper (I.S.), Rynearson (E.H.), Bailey (A.A.), MacCarty (C.S.). — The relation of the spinal cord diseases to gynecomastia and testicular atrophy. — *Proc. Mayo Clin.* 1950, *25,* 320.

141 — Friedreich (N.). — *Virchow. Arch. Path. Anat.* 1876, *68,* 145.

142 — Hammel (A.C.S.). — Contribution à l'étude de l'hypogonadisme hypogonadotrophique. Etude à propos d'un cas associé à une maladie de Friedreich. — *Thèse* Méd. Paris, 1958.

143 — Hecht (A.), Ruskin (H.). — Seminiferous tubule dysgenesis (Klinefelter's syndrome) associated with familial cerebellar ataxia. — *J. of Clin. Endocr.* 1960, *20,* 1.184-1.190.

144 — Indemini (M.), Ammann (F.). — Hérédodégénérescence spinocérébelleuse (H.D.S.C.) associée au Syndrome de Klinefelter. — *J. Génétique Humaine,* 1961, *10,* 297-325.

145 — Marie (P.). — Sur l'hérédoataxie cérébelleuse. — *Sem. Méd.* 1893, *13,* 444.

146 — Mattei (A.), Argemi (B.), Paillas (J.), Vague (J.). — Association de dégénération spinocérébelleuse et d'impubérisme hypogonadotrophique chez un homme de 28 ans. — *Ann. Méd. Int.* 1969, *120,* p. 583-586.

147 — Ryan (R.J.). — Male Hypogonadism. Disease-a-month., p. 27. Year Book publishers. Chicago, 1961.

148 — Spota (B.B.), Novoski (I.). — Sundrome adiposo-genital en el Friedreich. — *Prensa Med. Argent.* 1954, *41,* 1.223.

149 — Vignalou (J.), Berthaux (P.), Gouygou (C.), Colas-Belcour (F.), Lemarchal (A.), Hammel (A.). — Hypogonadisme hypogonadotrophique associé à une maladie de Freidreich. — *Ann. Endocr.* 1959, *20,* 172-177.

150 — Volpe (R.), Metzler (W.S.), Johnston (M.W.). — Familial hypogonadotrophic eunuchoidism with cerebellar ataxia. — *J. of Clin. Endocr.* 1963, *23,* 107-115.

A propos de la dysplasie olfactogénitale

151 — De Morsier (G.), Gauthier (G.). — La dysplasie olfacto-génitale. — *Path. et Biol.* 1963, *11,* 1.267-1.272.

152 — De Morsier (G.). — Etude sur les dysraphies crânio-encéphaliques. I. Agénésie des lobes olfactifs (télencéphaloschizis latéral) et des commissures calleuse et antérieure (télencéphaloschizismédian). La *dylplasie olfactogénitale.* — *Arch. Suisses Neurol. Psych.* 1955, *74,* 309.

153 — Gauthier (G.). — La dysplasie olfactogénitale (agénésie des lobes olfactifs avec absence de développement gonadique à la puberté). — *Acta Neurovegetat.* 1960, *21,* 345.

154 — Kallmann (F.). — *Am. J. Mental Defic.* 1944, *42,* 203.

155 — Nowakowski (H.), Lenz (W.). — Genetic aspects in male hypogonadism. — *Recent Progr. Hormone Res.* 1961, *16,* 53-95.

A propos des cryptorchidies

156 — Andersen (H.), Andreassen (M.), Quaade (F.). — Testicular biopsy in cryptorchism. — *Acta Endoc.* 1955, *18,* 567-569.

157 — Bland-Sutton (J.). — The value of the undescended testes. — *Practitioner 84,* 19, 1.910.

158 — Canlorbe (P.), Lange (J.C.), Borniche (P.). — Les cryptorchidies. III. Etude clinique. — *Ann. Péd.* 1966, *13,* 256-258.

159 — Canlorbe (P.), Gothie (S.), Guillon (G.), Lange (J.C.). — Les cryptorchidies. VI. Pronostic. — *Ann. Péd.* 1966, *13,* 270-274.

160 — Charny (C.W.), Wolgin (N.). — Cryptorchism. — Cass, Londres, 1957.

161 — Charny (C.W.). — The spermatogenic potential of the undescended testis before and after treatment. — *J. Urol.* (Baltimore), 1960, *83,* 697-705.

162 — Clegg (E.J.). — A quantitative histological comparison between the abdominal testes of unilaterally and bilaterally cryptorchid rats. — Proc. of IInd Int. Congr. of Endoc. London 1964, p. 1.294.

163 — Cooper (E.R.A.). — The histology of the retained testis in the human subject at different ages and its comparison with the scrotal testis. — *J. Anat.* (London), 64, *5,* 1.929.

164 — Davis (J.R.), Firlit (C.F.). — The germinal epithelium of cryptorchid testes experimentally induced in prepuberal and adult rats. — *Fert. and Ster. 17,* n° 2, 187-200.

165 — De La Balze (F.A.), Mancini (R.E.), Arrillaga (F.), Andrada (J.A.), Vilar (O.), Gurtman (A.I.), Davidson (O.W.). — Histologic study of the undescended testis during puberty. — *J. Clin. Endoc.* 1960, *20,* 286-297.

166 — Gothie (S.), Canlorbe (P.), Lange (J.C.). — Les Cryptorchidies. V. Etude histologique expérimentale et clinique du testicule cryptorchide. — *Ann. Péd.* 1966, *13,* 262-269.

167 — Guillon (G.). — Migration testiculaire tardive et hypofertilité masculine. — Entretiens de Bichat (Chir. et Spéc.), 1966, 319-324. — L'Expansion.

168 — Hortling (H.), de La Chapelle (A.), Johansson (C.J.) et col. — An Endocrinologic follow-up study of operated cases of cryptorchisme. — *J. Clin. Endoc.* 1967, *27,* 120-129.

169 — Lange (J.C.). — Au sujet de 145 cas de cryptorchidies. — *Thèse* de Médecine, Paris, 1966.

170 — Lederer (J.), Bataille (J.P.). — Avenir éloigné de la fonction endocrine du testicule dans la cryptorchidie bilatérale. — *Ann. Endoc. Paris* 1967, *28,* 2, 252-255.

171 — Mac Leod (J.), Hotchkiss (R.S.). — The effect of hyperpyrexia upon spermatozoa in men. — *Endocrinology 28,* 780, 1941.

172 — Mancini (R.E.), Rosemberg (E.), Cullen (M.), Lavieri (J.C.), Vilar (O.), Bergada (C.), Andrada (J.A.). — Cryptorchid and scrotal human testis. I. Cytological cytochimical and quantitative studies. — *J. Clin. Endoc.* 1965, vol. 25, p. 927.

173 — Nelson (W.O.). — Mammalian spermatogenesis : effect of experimental cryptorchidism in the rat and non descent of the testis in man. — *Rec. Prog. in Human Research, 6,* 29, 1951.

174 — Robinson (J.N.), Engle (E.T.). — Some observations on the cryptorchid testis. — *J. Urol. 71,* 726, 1954.

175 — Scott (L.S.) et col. — Delayed treatment of cryptorchidism, with subsequent infertility. — *Fert. and Ster. 18,* n° 6, p. 782-787.

176 — Sohval (A.R.). — Histopathology of cryptorchism. A study based upon the comparative histology of retained and scrotal testes from birth to maturity. — *Amer. J. Med.* 1954, vol. 16, p. 346.

177 — Vague (J.), Bernard (P.), Scotto (J.C.). — L'avenir fonctionnel du testicule ectopique opéré. Indications thérapeutiques. — Act. Endoc. p. 113-122. Journées Endoc. de la Pitié 1963. L'Expansion.

A propos des arrêts de la spermatogenèse secondaires

178 — Blanchot (H.C.), Laporte (F.). — Traitement hormonal des néoformations prostatiques. — 46e Congrès Français d'Urologie, p. 116-128. — Doin éd. Paris, 1952.

179 — De La Balze (F.A.), Gurtman (A.), Janches (M.), Arrillaga (F.), Alvarez (A.), Segal (L.). — Effects of œstrogens on the adult human testes, with special reference to the germinal epithelium : an histologic study. — *J. of Cl. E. 22* (déc. 1962), p. 1.251-1.261.

180 — De La Balze (F.A.), Arrillaga (F.), Mancini (R.E.), Janches (M.), Davidson (O.W.), Gurtman (A.I.). — Male hypogonadism in hypothyroidism. A study of six cases. — *J. Clin. Endoc. 22,* 212, 1962.

181 — Gabrilove (J.L.). — Testis in feminizing adrenocortical tumors. — *Pr. of IInd Cong. of Endoc. London,* 1964, p. 1.296.

182 — Heckel (N.J.), Rosso (W.A.) and Kestel (L.). — Spermatogenic rebound phenomenon after testoterone therapy. — *J. Clin. Endoc. 2,* p. 235, 1951.

183 — Johnsen (S.G.). — The management of male hypogonadism. A clinical endocrinological synopsis. — *Acta endoc.* suppl. 66, 1962.

184 — Mancini (R.E.) et col. — Effect of prednisolone upon Normal and pathologic human spermatogenesis. — *Fert. and Ster. 17,* 4, 1966, 500-513.

185 — Milcou (S.M.) et Stoica (T.). — La fonction testiculaire dans le syndrome de Cushing. — *R. Roumaine Endoc.* 1966, *3,* p. 3-18.

186 — Stoica (T.), Simionescu (N.). — Biopsia testicularà in boala Addison si in sindromyl Cushing. — *Morfol. Norm. si Pat.* 1966, 11/3, 279-287.

A propos des arrêts isolés de la spermatogenèse

187 — Danezis (J.). — Steroidogenesis in mammalian gonads as related to Fertility and infertility. — *Fert. and Ster. 17,* 4, 1966, 488-491.

188 — Engle (E.T.). — The testis biopsy in infertility. — *J. Urol.* (Baltimore), 1947, *57,* 789-798.

189 — Engle (E.T.). — The cytological problem in spermatogenic arrest. — *Ann. New York Acad. Science* 1952, *55,* 703-705.

190 — Goette (K.). — Beitrag zur atrophie de menschildren hodens uteröf. Gewerbe. — *Konstitutions Pathol.* 1921, *2,* 1.

191 — Joeckle. — Unfruchtbarkeit und Fruchtbarkeit bei Artsbastarden in endokrinologischer sicht 1 chap. IIn. — Nowakowski Berlin Springer Verlag, 1960, p. 220-224.

192 — Joel (C.H.). — Studiem am menschl sperma. — Basel Schevage et C°, 1942.

193 — Klotz (H.P.), Massin (J.P.), Chimenes (H.), Sors (Ch.), Degrouchy (J.). — Caryotype pathologique dans une dysgénésie testiculaire. — *Sem. Hôp. Paris* 1962, *38,* 3.202.

194 — Klotz (H.P.), Massin (J.P.), Sors (C.) et de Grouchy (J.). — Les dysgénésies non « klinefeltériennes » du tube séminifère. — *Path. Biol.,* 1963, *11,* n° 21-22, p. 1.258-1.266.

195 — MacLeod (J.). — A possible factor in the etiology of human infertility, preliminary report. — *Fert. Steril.* 13-29, 1962.

196 — McIlree (M.), Price (W.H.), Brown (W.), Tulloch (W.), Newsam (J.E.). — McLean. — Chromosome studies on testicular cells from 50 subfertile men. — *Lancet,* 1966, 7.454, 69-71.

Arrêts de la spermatogenèse - Travaux vétérinaires

197 — Derivaux (J.). — Physiologie de la reproduction des animaux domestiques, 1 vol. Vigot Paris, 1958. La stérilité du taureau. — *Ann. Méd. Vét.* 1955, *99,* 1.

198 — Eriksson (K.). — Heritability of reproductive disturbances in bulls of swedish Red and white cattle. — *Nord Vet. Med. Vet.* 1960, *2,* 943.

199 — Lagerlof (N.). — Aspects biologiques de l'infertilité chez les animaux domestiques du sexe mâle. — Proceeding of the second world congress on fertility and sterility. — Naples 1956, 1958, *2,* 985-1.010.

200 — Lagerlof (N.). — Hereditary factors in infertility in cvattle. « Liverstock infertility animal health bronch monograph n° 5 ». — *F.A.O.* Rome, 1962, p. 63.

201 — Lavedan (J.), Demay (M.). — Etude sur la stérilité des hybrides. — *Arch. Zool. exp. Genet.* 1951, 88, 85-95.

202 — Nishikawa (Y.). — Studies on reproduction in horses ; Observation on male mules. — *Japan Raling Assoc.* (Shiba Tamuracho Minatoku, Tokyo), p. 327.

A propos des aplasies germinales

203 — Del Castillo, Trabucco, de La Balze. — Syndrome produced by absence of the germinal epithelium without impairment of the Sertoli or Leydig cells. — *J. Clin. Endoc. and Met. 7,* 493, 1947.

204 — Ferguson-Smith (M.A.), Mack (W.S.), Ellis (P.M.), Dickson (M.). — Chromosome analysis and parental age in the Del Castillo syndrome. — *Lancet* n° 7.317 (11), 1963, 1.120-1.121.

205 — Milcou (S.N.), Maicanesco (M.), Stoenesco (D.), Teodoresco (E.), Drafta (D.). — Etude de certaines formes des stérilités masculines à l'aide de la biopsie testiculaire. — *Gynec. Prat.* 1960, *11,* 3, p. 258.

A propos des hommes 46, XX

206 — Bergstrang (C.G.), Lindsten (J.). — Male fenotype without demonstrable Y chromosome. — *Acta Paediat. Scand.* 1965. Suppl. *159,* 46-47.

207 — Canivet (J.), Grouchy (J. de), Mantel (O.). — Etude clinique et biologique d'un sujet de phénotype mâle et de formule chromosomique 46, XX. — *Ann. End.* 1968, sous presse.

208 — Capanna (E.). — Personal communication 1964, cité par Mecht (F.).

209 — Court-Brown (W.M.), Harnden (D.G.), Jacobs (P.A.), Mac Lean (N.), Mantle (D.J.). — Abnormalities of the sex chromosomes complement in man. — *Med. Res. Council Spec. Rep.* 1964, n° 305.

210 — De Grouchy (J. de), Canivet (J.), Canlorbe (P.), Mantel (O.), Borniche (P.), Poitout (M.). — Deux observations d'hommes 46, XX. — *Annales de Génétique,* 1967, *10,* 193-200.

211 — De La Chapelle (A.), Hortling (H.), Niemi (M.), Wennstrom (J.). — XX sex chromosomes in a human male, first case. — *Acta Med. Scand* 1964, suppl. *412,* 25-38.

212 — De La Chapelle (A.), Hortling (H.), Wennstrom (J.), Niemi (M.), Johansson (C.J.). — Two males with female chromosomes. — *Acta Endoc.* 1965, suppl. *100,* 90.

213 — De La Chapelle (A.), Wennstrom (J.). — Cytogenetic and autoradiographic investigations in the XX male syndrome. — *Abstr.* 3° Cong. Int. Genet. Human Chicago, 1966.

214 — Ferguson-Smith (M.A.). — X-Y chromosal interchange in the aetiology of true hermaphrodism and of XX Klinefelter's syndrome. — *Lancet* 1966, *2,* 475-476.

215 — Hecht (F.), Antonius (J.L.), Mac Guire (P.), Hale (C.G.). — XXY cells in a predominantly XX human male : evidence for cell selection. — *Pediatrics* 1966, *38,* 982-985.

216 — Lindsten (J.), Bergstrand (C.G.), Tillinger (K.G.), Schwarzacher (H.G.), Tiepolo (L.), Muldal (S.), Hokfelt (B.). — A clinical and cytogenetical study of three patients with male phenotype and apparent XX sex chromosome constitution. — *Acta Endoc.* 1966, *52,* 91-112.

217 — Luciani (J.M.), Mattei (A.), Lieutaud (R.), Vague (J.). — Homme 46, XX. Aplasie germinale. — *Annales d'Endocrinologie* 1968 (à paraître).

218 — Oikawa (K.), Blizzard (R.M.). — Chromosomal studies of patients with congenital anomalies simulating those of gonadal aplasia. Including a case of true gonadal and sex reversal. — *New England J. Med.* 1961, *264,* p. 1.009.

219 — Stahl (A.), Luciani (J.M.), Nicolino (J.), Mattei (A.), Vague (J.). — Hypotrophie testiculaire primitive. Caryotype XY avec translocation 12 ~ 10. — *Ann. Endocr.* 1966, *27,* n° 2, 155-160.

220 — Strauch (G.), Engel (E.), Taft (P.D.), Atkins (L.), Forbes (A.P.). — Syndrome de Klinefelter à caryotype 46, XX aux niveaux cutané sanguin et testiculaire. — *Ann. Endoc.* 1965, *25,* 727-735.

221 — Therkelsen (A.J.). — Sterile male with the chromosome constitution 46, XX. — *Cytogenetics* 1964, *3,* 207-218.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers Condisciples, devant l'effigie d'Hippocrate.

Je promets et je jure, au nom de l'Etre Suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail, je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qu'il s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine dès la conception.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leur père.

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.